Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. A. Kühn

VERSUCH DES INDIREKTEN NACHWEISES DER RESORPTION VON PROTEOLYSEABBAUPRODUKTEN DURCH DIE MAGENSCHLEIMHAUT

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Ursula Ritzau
aus Kitzingen

Würzburg, den 15. Juli 1980

1981

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. A. Kühn

VERSUCH DES INDIREKTEN NACHWEISES DER RESORPTION VON PROTEOLYSEABBAUPRODUKTEN DURCH DIE MAGENSCHLEIMHAUT

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Ursula Ritzau
aus Kitzingen

Würzburg, den 15. Juli 1980

Referent: Prof. Dr. med. L. Maiwald
Korreferent: Prof. Dr. med. H. A. Kühn
Dekan: Prof. Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 19.2.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. ALLGEMEINER TEIL	2
A. Die Proteolyse im Magen	2
1. Geschichte	
2. Die Bestandteile des Magensaftes, ihre Bedeutung und therapeutische Bewertung aus der gegenwärtigen Sicht	
2.1. Proteolytische Fermente	
2.2. Salzsäure	
2.3. Schleimsubstanzen	
B. Bekannte Befunde, welche Austauschvorgänge an der Magenschleimhaut bzw. Resorptionsvorgänge in Betracht ziehen lassen	7
C. Die Bedeutung der Eiweißqualität bzw. Eiweißart für den Grad der Spaltproduktbildung im Magen	10
III. FRAGESTELLUNG	12
IV. UNTERSUCHUNGSVERFAHREN	13
A. Gewinnung des Magensaftes	13
B. Material	13
C. Methode	15
D. Art der Auswertung	16
V. ERGEBNISSE	18
A. Proteolyseverlauf im Chymus nach Schleimhautkontakt	23
B. Proteolyseverlauf in vitro	43
C. Vergleich von A. und B.	63
D. Proteolyseverlauf im Chymus mit und ohne Schleimhautkontakt bei Erhöhung der Eiweißkonzentration	69
E. Zusammenfassung der Ergebnisse	87

Seite

VI. DISKUSSION 88

A. Diskussion des Untersuchungsverfahrens 88

B. Diskussion der Ergebnisse 89

C. Wertigkeit der gewonnenen Aussage, ihre praktischen Nutzungsmöglichkeiten 93

VII. ALLGEMEINE ZUSAMMENFASSUNG 94

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

Die Resorption von Proteolyseabbauprodukten war bisher ausschließlich dem Dünndarm zugeschrieben worden. Aus den Ergebnissen von Untersuchungen an Ratten-, Schweine- und Humangewebe geht jedoch hervor, daß der Magen ebenfalls zur Resorption kleinmolekularer Eiweißspaltprodukte befähigt zu sein scheint.

In der vorliegenden Arbeit wird mit einfachen Mitteln versucht, die Aussage zu unterbauen, daß die Magenschleimhaut resorbierende Eigenschaften für Proteolyseabbauprodukte hat. Dies geschieht durch Vergleich des Verlaufes der Proteolyse im Chymus mit Schleimhautkontakt beziehungsweise ohne einen solchen.

Um zugleich zu klären, ob es sich dabei um einen proteinspezifischen Effekt handelt, oder ob die Magenschleimhaut unabhängig von der Eiweißqualität einen bestimmten Anteil der durch gastrale Proteolyse gebildeten Spaltprodukte aufnimmt, werden zwei verschiedene Eiweißarten verwendet.

Zudem wird die Frage untersucht, ob durch die zusätzliche Gabe eines Enzympräparates die Proteolyse noch gesteigert werden kann.

II. ALLGEMEINER TEIL

A. Die Proteolyse im Magen

1. Geschichte

Bereits anfangs des 18. Jahrhunderts entdeckte REAUMUR die Fähigkeit des Magens zur Eiweißverdauung.

Zu Beginn des 19. Jahrhunderts konnten YOUNG und BEAUMONT an Versuchen mit menschlichen Magensaft zeigen, daß dies durch eine Säure und eine proteolytische Komponente geschieht. 1823 identifizierte PROUT die Säure als Salzsäure und SCHWANN 1836 das Enzym, welches er "Pepsin" nannte.

1928 fanden WILLSTÄTTER und BAMANN in der Magenschleimhaut ein im schwach sauren Bereich wirksames Enzym, das sie als "Kathepsin" bezeichneten und das sie in den Leukozyten lokalisierten (80).

BUCHS und FREUDENBERG wiesen 1940 nach, daß das Magenkathepsin ein eigenständiges Enzym ist, das wie Pepsin in den Magensaft sezerniert wird, aber im Gegensatz zu diesem bei einem pH zwischen 3 und 6 wirksam ist (12). MERTEN bestätigte dies 1949 (51).

1958 gelang TANG die chromatographische Trennung von Pepsin und "Gastricsin", wie er die zweite Magenprotease nannte. Er war der Auffassung, daß in der Magenschleimhaut eine gemeinsame Vorstufe existiert, aus der je nach dem aktuellen pH Pepsin oder Gastricsin entsteht (72).

Durch elektrophoretische Trennverfahren sind mittlerweile bis zu zehn Pepsinen und Pepsinogenen bekannt geworden. Inwieweit es sich dabei um echte Enzyme oder um Isoenzyme handelt, ist noch nicht geklärt.

Eine Proteolyse bei neutralem pH wird von verschiedenen Forschern beschrieben (13, 26, 73).

TAYLOR berichtet über ein Enzym mit pH - Optimum bei 6,8 bis 7,2, das er aus Magensaft und Magenschleimhaut auch beim Menschen ausfällen konnte (74).

2. Die Bestandteile des Magensaftes, ihre Bedeutung und therapeutische Bewertung aus der gegenwärtigen Sicht

2.1. Proteolytische Fermente

Die Pepsine sind in Form inaktiver Vorstufen (Pepsinogene) in der Magenschleimhaut vorhanden. Die Aktivierung erfolgt unter Abspaltung von Peptiden und einem Inhibitor durch die Salzsäure und autokatalytisch durch Pepsin selbst. Sie geht bei pH 5 langsam und bei pH 2 sehr schnell vor sich. Zwischen pH 5 und 6 verbindet sich der Inhibitor reversibel mit Pepsin. Bei neutralem und alkalischem pH wird Pepsin irreversibel zerstört.

Pepsin wird in den Hauptzellen der Fundusdrüsen gebildet und in Form lichtmikroskopisch sichtbarer Granula gespeichert, die bei Sekretion verschwinden.

Kathepsin findet man in allen Teilen des Magens (Kardia, Fundus, Pylorus) sowie im proximalen Duodenum (15, 18, 40).

Die Pepsine besitzen eine ausgesprochene Bindungsspezifität. Angegriffen werden Peptidbindungen mit Tyrosin, Tryptophan, Phenylalanin, Leucin, Glutaminsäure, Valin, Methionin (13, 18, 45, 52, 74, 75). Die Spaltung erfolgt auch in synthetischen Substraten (23). Dabei hydrolysiert Pepsin bevorzugt Bindungen mit Tyrosin und Phenylalanin mit einem Wirkungsoptimum bei pH 1,8 bis 2,0, Kathepsin bevorzugt Bindungen mit Tyrosin und Tryptophan mit einem Wirkungsoptimum bei pH 3,2 bis 3,5.

Die Sekretion der Pepsine wird vor allem durch den Vagus geregelt. Auch zwischen den Mahlzeiten besteht normalerweise eine geringe basale Dauersekretion von Pepsin. Scheinfütterung, Insulinhypoglykämie, Nahrungsaufnahme und damit verbunden lokale cholinerge Stimulation durch Magendehnung und Gastrinfreisetzung, sowie Histamin bedingen einen Magensaft mit hohem Gehalt an Pepsin (7, 18, 40).

Der Sympathikus spielt nur bei bestehender Sekretion eine Rolle insofern, als er durch eine Steigerung der Pepsinogenproduktion den Nachschub an Pepsin zu gewährleisten scheint (2).

2.2. Salzsäure

Die Salzsäure wird in den Belegzellen der Fundusdrüsen gebildet. Ihre Hauptaufgabe besteht in der Aktivierung des Pepsinogen und der Einstellung des für die Proteolyse notwendigen pH. Außerdem bewirkt sie eine gewisse Denaturierung des nativen Eiweißes und hat über die Hemmung der Gastrinfreisetzung aus dem Antrum sowie die Stimulation der Sekretinabgabe im Duodenum einen hemmenden Einfluß auf die Magensekretion (7, 18, 40).

Die Proteolyse ist abhängig von der Säurekonzentration, d.h. dem Vorhandensein freier Wasserstoffionen (27). Die Belegzellen sezernieren in konstanter Konzentration 150 mval/l Wasserstoffionen, 170 mval/l Chloridionen und 16 mval/l Kaliumionen (54). Eine Änderung der Säurekonzentration erfolgt demnach durch eine Vermehrung oder Verminderung alkalischer Substanzen, insbesondere Schleimsubstanzen, Speichel und duodenaler Rückfluß (7, 40).

Die Stimulation der Säuresekretion (und Pepsinsekretion) läuft in drei Phasen ab: Während der cephalischen Phase führen Sehen, Riechen und Schmecken der Nahrung sowie bedingte Reflexe über den Nervus Vagus zu einer direkten Stimulation der Haupt- und Belegzellen, sowie der schleimbildenden Zellen (7, 18). In der gastrischen Phase kommt es durch Dehnung und Berührung des Antrum durch neutrale bis schwach saure Nahrungsbestandteile zur Gastrinfreisetzung und damit zu einer an säure- und pepsinreichen Magensekretion, wobei die Säuresekretion in direkter Beziehung zum Proteingehalt der Nahrung steht (24, 29). In der intestinalen Phase bewirkt der Kontakt des sauren Chymus mit Duodenalschleimhaut die Produktion eines säurearmen, aber fermentreichen Magensaftes (28).

DEMLING unterscheidet noch eine cephalo-humorale Phase, bei der Stressituationen über Cortex - Hypothalamus - Nebennierenrinde eine Sekretion verursachen (19).

Die Salzsäure wird als wesentlicher Faktor der Ulkusentstehung angesehen ("no acid, no ulcer"). Sie dringt bei geringer Epithelläsion in die Mukosa ein, setzt Pepsin und andere Pepsin-

aktivatoren frei und ermöglicht durch Zerstörung der "Mukosa-barriere" eine Andauung der Magenschleimhaut (40, 82).

Die Bestimmung der Wasserstoffionen ist in der Magenfunktionsdiagnostik die häufigste Untersuchung auch zur Erfassung von Proteolysestörungen. Der Aussagewert ist aber begrenzt, da Säure- und Pepsinsekretion nicht unbedingt parallel verlaufen. Sub- und Afermentie muß nicht mit Sub- und Anacidität verbunden sein (10, 52, 67).

2.3. Schleimsubstanzen

Der Magenschleim wird vom Oberflächenepithel und von den Nebenzellen der Fundusdrüsen gebildet. Er setzt sich zusammen aus einer löslichen Komponente, und aus viskösen Glykoprotein - Komplexen, die aufgrund ihrer Raumstruktur auf der Oberfläche des Magens eine nur für kleine Ionen durchgängige Schutzschicht bilden (18, 40, 76).

An der Sekretion des Mukus sind Parasympathikus und Sympathikus beteiligt. Dabei scheint die sympathische Aktivität für die Schutzfunktion verantwortlich zu sein. Sympathische Erregung bewirkt einen mehr mukoiden Magensaft, parasympathische Erregung mindert die Konzentration an Schleimsubstanzen (7, 18, 40, 63).

Nach Meinung vieler Autoren wird der Schleim durch Pepsin und Trypsin nicht angegriffen. Unter bestimmten Umständen (Inkubation bei 37 Grad Celsius, pH 7, im Anschluß an sehr hohe Wasserstoffionenkonzentration) soll es jedoch zu einer Proteolyse kommen (26, 33, 57). SCAWEN/ALLEN fanden in Glykoprotein - Komplexen des Magenschleims beim Schwein der Verdauung durch Proteasen zugängliche Bereiche (65).

3. Die Bedeutung von Spaltprodukten

Die Proteolyse im Magen wird durch das Kathepsin eingeleitet und durch das Pepsin abgeschlossen (8). Durch die große Pufferungsfähigkeit des Eiweißes wird das für Pepsin optimale pH nur langsam und selten erreicht, der Großteil der Nahrung hat dann den Magen bereits verlassen (16). Das Gros der Nahrungs-

eiweißspaltung erfolgt im katheptischen Wirkungsbereich (pH 3 bis pH 5) (14, 35).

Als Endopeptidasen greifen die Pepsine die für sie spezifischen Bindungen vor allem im Inneren eines Eiweißmoleküls an, aber auch terminale Bindungen werden hydrolysiert. Dabei entstehen neben tyrosin- und tryptophanhaltigen Peptiden in Abhängigkeit vom pH verschiedene aromatische Aminosäuren (Tyrosin, Tryptophan, Histidin), im stark sauren Bereich mehr Histidin und wenig Peptide, im schwach sauren mehr Tryptophan und viele Peptide (8, 17, 67).

Inwieweit die entstehenden Peptide und Aminosäuren die Magensekretion beeinflußen, untersuchten 1925 IVY/JAVOIS (36) und BICKEL (6) zum ersten Mal näher. Sie kamen zu dem Ergebnis, daß saure Hydrolysate aus Fleisch oder Kasein sowie einige Aminosäuren (ß-Alanin, Glycin, Serin, Cystein) die Säuresekretion kräftig zu stimulieren vermochten, wenn intrastomachal verabreicht. Subkutan injiziert blieben sie wirkungslos. Auch erwies sich ein Gemisch der reinen Aminosäuren als schwächer wirksam als das Hydrolysat.

Bei TAGAWA (71) waren als Chlorhydrate alle Aminosäuren zur Stimulation der Säuresekretion fähig, besonders bei Einbringen ins Duodenum. Von den nichthydrierten Aminosäuren bewirkten nur Asparagin- und Glutaminsäure und nur bei intragastraler Gabe eine Sekretion.

HEIDER und RAUSCH (34) erzielten mit einem durch Pilzproteasen gewonnenen Gelatinehydrolysat bei intragastraler und intraduodenaler Applikation eine Steigerung der Säuresekretion im Magen und der Enzymsekretion von Magen und Pankreas.

Welche Eiweißspaltprodukte welche Wirkung im einzelnen entfalten, ist noch weitgehend ungeklärt.

Im Magen stimulieren die aliphatischen Aminosäuren Glycin, ß-Alanin, Serin und Cystein insbesondere die Säuresekretion. Dieser Effekt ist durch Atropin nicht aufhebbar, d.h. unabhängig vom Vaguseinfluß, und durch direkte und / oder gastrinvermittelte Wirkung auf die Belegzellen bedingt (17, 41).

Bei oraler Gabe von Lysin und ß-Alanin beobachtete MELZER

(50) eine gesteigerte Sekretion der Magenproteasen, die Säuresekretion war nur gering erhöht.

Die im Magen abgespaltenen aromatischen Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan scheinen sowohl an einem zentralen, von Cingulum und Amygdalkörper ausgehenden, von sympathischen und parasympathischen Nervensystem unabhängigen (25, 60), als auch an einem lokalen, möglicherweise über eine adrenerge Beeinflußung der Magendurchblutung laufenden Regulationsmechanismus (18, 20, 37, 40) hemmenden Charakters teilzuhaben.

Im Intestinum lösen die durch gastrale Proteolyse entstandenen Spaltprodukte unterschiedliche Reaktionen aus. Durch die Freisetzung von Sekretin und Cholecystokinin wird die gastrinstimulierte Säuresekretion des Magens gehemmt und die Pepsinsekretion gefördert, ebenso die Pankreasfermentsekretion. Wirksam sollen Glutaminsäure, Phenylalanin, Tryptophan und einige Dipeptide wie Phenylalanin-Glycin, Tryptophan-Glycin, Tyrosin--Glycin sein (38, 71, 75). Aber auch Säurestimulation ist möglich. LANDOR konnte einen Anstieg der Säuresekretion während intravenöser oder intrajejunaler Infusion eines Aminosäuregemisches nachweisen, die nach einem Maximum nach 30 (i. v.) bzw. 90 (i. j.) Minuten trotz weiterbestehender Infusion kontinuierlich nachließ (43). Der Wirkungsmechanismus ist demnach humoraler Natur, obgleich auch neurale Faktoren eine Rolle spielen.

B. Bekannte Befunde, welche Austauschvorgänge an der Magenschleimhaut bzw. Resorptionsvorgänge in Betracht ziehen lassen

Hinweise darauf, daß die Magenschleimhaut nicht nur sezernierende, sondern auch nachweislich resorbierende Eigenschaften für größere Moleküle hat, findet man in der Literatur nur vereinzelt. Besondere Bedeutung wurde dabei lediglich der Resorption von Pharmaka (Salicylsäure) beigemessen (34, 44, 59).

Mit der Vermutung einer Beziehung zwischen gastraler Proteolyse und neurovegetativer Steuerung der Magenfunktion wurden

Peptide und Aminosäuren Gegenstand von möglichen Austauschvorgängen im Magen (35, 49, 77).

Elektrophoretische Analyse des Magensaftes läßt erkennen, daß auch im "leeren" Magen proteolytische Vorgänge ablaufen (26, 49, 58). Substrat einer äußerst raschen Verdauung durch Pepsin ist Serumalbumin, das im Magen zu 11 % seinem physiologischen Abbau unterliegt. Laut BRASSINNE (11) beträgt die tägliche Albuminausscheidung beim Magengesunden 1,9 Gramm.

Ein Teil der vorhandenen aromatischen und aliphatischen Aminosäuren scheint durch noch ungeklärte Mechanismen in den Magensaft überzutreten.

Bei Fehlen von Aminosäuren wird in einigen Fällen maximale Dauersekretion beschrieben (64). Umgekehrt nehmen mit abklingender Sekretion Zahl und Menge der Aminosäuren zu (42). DUNZENDORFER (22) fand eine signifikante Erhöhung von Glutaminsäure, Phenylalanin und Tyrosin sowie von kurzkettigen neutralen Aminosäuren bei chronisch atrophischer Gastritis und eine signifikante Erniedrigung von basischen, sauren und kurzkettigen Aminosäuren bei Ulcus duodeni.

Die Wirkung von Aminosäuren im Magen beruht nach den meisten Angaben auf der Freisetzung von Gastrin aus den G - Zellen. DEBAS und GROSSMANN (29) konnten jedoch zeigen, daß bei direkten Kontakt von Eiweißspaltprodukten mit Fundusschleimhaut eine starke Säuresekretion resultiert, die weder durch Metiamid (H_2 - Antihistaminikum) noch durch Atropin hemmbar ist (38). KONTUREK et. al. (41) fanden, daß die die Säuresekretion am stärksten stimulierenden Aminosäuren (ß-Alanin, Glycin) Gastrin am wenigsten freisetzen. Umgekehrt haben Gastrin stark freisetzende Aminosäuren (Tryptophan, Tyrosin) nur eine schwache Wirkung auf die Säuresekretion (70). Phenylalanin nimmt insofern eine Zwischenstellung ein, als es eine starke säure- (KONTUREK) und gastrinstimulierende Wirkung (STRUNZ) zu haben scheint.

Interessanterweise zeigt das für die Wirkung des Gastrin verantwortliche Tetrapeptid endständig Tryptophan und Tyrosin (18, 38).

Erwähnenswert ist auch eine Untersuchung DETERMANNs (21),

die bei autolytischer Zersetzung von Pepsin tyrosin- und phenylalaninhaltige niedermolekulare Bruchstücke ergibt.

Morphologisches Korrelat dieser unterschiedlichen Wirkungen sind die sog. APUD - Zellen (= Amine Precursor Uptake and Decarboxylation). Damit charakterisierte PEARSE (55) in Magen- und Darmschleimhaut diffus verteilte, endokrine Zellen, die zur Aufnahme der Vorstufen biogener Amine (l-Dopa, 5-Hydroxytryptophan) befähigt sind und diese nach Decarboxylierung mittels einer in ihnen stets vorhandenen Aminosäuredecarboxylase speichern. Alle Zellen weisen spezifische Sekretgranula unterschiedlicher Größe und Gestalt auf, die neben dem Amin ein Polypeptidhormon und ein niedermolekulares Peptid mit NH_2 - terminalen Tryptophan enthalten.

Nach Versuchen mit Ratten und Mäusen lassen sich zwei Gruppen von Zellen unterscheiden: solche, die primär 5-Hydroxytryptamin oder Katecholamine nachweisbar speichern (= enterochromaffine (EC) Zellen), und solche, die erst bei Verabreichung der entsprechenden Vorstufe die biogenen Amine anreichern (= enterochromaffin - ähnliche (ECL) Zellen) (4, 31, 79).

Die Zellen liegen mit der Basis zur Kapillarmembran und erreichen über apikale Fortsätze das Drüsenlumen. Die ECL - Zellen haben keinen Zugang zum Lumen (78).

MAJUMDAR und GOLTERMANN (46) stellten fest, daß es bei i. v. Applikation von Pentagastrin in der Magenschleimhaut zu einer vermehrten Bildung von DNS und RNS und zu gesteigertem Einbau von Aminosäuren in Proteine kommt.

MAIWALD (48) konnte fluorometrisch nachweisen, daß im Rattenmagen Tyrosin aus dem Lumen in die Schleimhaut aufgenommen und zu Noradrenalin umgesetzt wird.

TURNER (zit. bei 48) bestätigte dies für die Schweinemukosa. Er stellte fest, daß die Noradrenalinbildung am größten im Bereich des Fundus war, geringer im Antrum, am geringsten im Kardiabereich. Dies entspräche der Verteilung der ECL - Zellen im Magen (32).

EC- und ECL-Zellen finden sich neben anderen APUD - Zellen (z. B. G - Zellen) auch in der menschlichen Magenschleimhaut. PIPER (58) wies darauf hin, als er bei der Elektrophorese des

Magensaftes Tryptophan und Tryptophan-Metaboliten fand. Er konnte 5-Hydroxytryptophan in der Basalsekretion immer dann nachweisen, wenn im histaminstimulierten Magensaft das pH unter 3,5 fiel, dagegen nie, wenn es nicht unter 5,3 fiel.

Die Rolle des Histamin bei der Magensekretion wurde vielfach diskutiert. Die ECL - Zellen enthalten zusätzlich eine Histidindecarboxylase und speichern bei Ratte und Maus Histamin. Fütterung nach einer Fastenzeit, Vagusreizung (Insulinhypoglykämie) sowie Gastrininjektion aktivieren das Enzym und führen zur Entleerung der Histaminspeicher. Die Aktivitätserhöhung des Enzyms konnte sowohl durch sekretionsfördernde als auch durch sekretionshemmende Substanzen erzielt werden (30, 32, 82).

Für eine Beteiligung des Histamin an der Regulation der Magensekretion beim Menschen sprechen eine Hemmung der Sekretion durch H_2 - Rezeptor - Antagonisten und die Abspaltung von Histidin bei der Proteolyse im sauren Milieu.

All diese komplexen Wechselwirkungen zwischen Magenschleimhaut und im Magen vorhandenen bzw. entstandenen Eiweißspaltprodukten machen Resorptionsvorgänge wahrscheinlich und bedürfen weiterer Klärung.

C. Die Bedeutung der Eiweißqualität bzw. Eiweißart für den Grad der Spaltproduktbildung im Magen

Die Spaltung von Nahrungseiweiß im Magen wird mit durchschnittlich 15 % angegeben (16, 49).

Dabei bestehen proteinspezifische Unterschiede.

Tierisches Eiweiß wird im allgemeinen besser verdaut als pflanzliches, denaturiertes Eiweiß besser als natives. Innerhalb der tierischen Eiweiße wird Muskeleiweiß besser verdaut als Kollagen und Gelatine, Kasein besser als Bindegewebsfasern (5, 17, 68, 69).

Dies ist einmal darauf zurückzuführen, daß der Gehalt an für die Magenfermente spaltbaren Bindungen von Eiweiß zu Eiweiß variiert. Zum anderen kommt es darauf an, inwieweit diese Bindungen für die Pepsine zugänglich sind (47).

Durch die Denaturierung wird die räumliche Struktur des Eiweißmoleküls zerstört und die Oberfläche und damit die Angriffsmöglichkeiten für Pepsin vergrößert. Eine wesentliche Rolle spielt dabei die Art der Denaturierung. Kochen erweist sich als effektiver als Säuredenaturierung, doch können durch zu starkes Erhitzen auch unverdauliche Bindungen entstehen (68).

Die Verdaulichkeit eines Proteins steht in unmittelbarer Beziehung zu seiner Löslichkeit in Wasser, wäßrigen Salzlösungen und Säuren und Basen. Unlösliche Proteine (Keratin, Seidenfibrin) werden nicht angegriffen. Hoher Wassergehalt eines Nahrungseiweißes bedingt eine gute Proteolyse, nicht nur durch die Lösung des Proteins, sondern auch durch seine relativ niedrige Konzentration. Die Löslichkeit und damit auch der Grad der Spaltproduktbildung kann durch Zugabe von Salzen noch gesteigert werden (69, 71).

Püriertes Nahrungseiweiß bewirkt infolge einer stärkeren Säure- und Gastrinfreisetzung eine raschere Spaltung als in grobe Stücke zerkleinertes. Ursache ist nicht nur die vergrößerte Oberfläche, sondern auch der durch die mechanische Zerkleinerung bedingte erhöhte Anteil an Peptiden (3).

Die bei manchen Proteinarten von vorneherein vorhandenen bzw. durch Vorbehandlung entstehenden Spaltprodukte beeinflußen den Umfang der Proteolyse im Magen insofern, als sie die Säuresekretion sofort stimulieren und damit die pH - Einstellung des Chymus beschleunigen. Eine wesentliche Rolle spielt dabei die Pufferkapazität des Eiweißes, die durch den Gehalt an basischen (Lysin, Arginin) und sauren Aminosäuren (Glutaminsäure, Asparaginsäure) bestimmt wird (8, 14, 47).

Demnach wird stets eine der Säureproduktion und Enzymaktivität entsprechende Menge an Peptiden und Aminosäuren in einem für das jeweilige Eiweiß spezifischen Verhältnis abgespalten (9, 52, 67).

Nach MERTEN (52) wird das pH - Optimum der Enzymwirkung im schwach sauren Bereich vom Substrat bestimmt. SPRINGER (69) fand je nach Eiweißart verschiedene pH - Bereiche der Proteolyse.

Eine Verbesserung der Spaltproduktbildung bewirken auch im Nahrungseiweiß enthaltene Enzyme (z.B. Schimmelpilzproteasen) (68).

III. FRAGESTELLUNG

A. Sind aufgrund der Spaltproduktbildung im Chymus nach Kontakt mit der Magenschleimhaut und aufgrund der Spaltproduktbildung aus künstlich bereiteten Magensaft - Eiweiß - Chymus sichere Hinweise vorhanden, daß Spaltprodukte durch die Magenschleimhaut aufgenommen bzw. zurückgehalten werden ?

B. Ist die Änderung nachweisbarer Spaltproduktkonzentrationen durch Enzymzusatz ähnlich zu beeinflußen, wenn Chymus mit Magenschleimhaut in Berührung gekommen ist bzw. nur in vitro bereitet wurde ?

C. Hat die Eiweißqualität eine Bedeutung für die in Punkt A. und B. gestellten Fragen und ihre Ergebnisse ?

D. Welchen Einfluß hat eine Erhöhung der Eiweißkonzentration hinsichtlich der in A. und B. gestellten Fragen ?

IV. UNTERSUCHUNGSVERFAHREN

A. Gewinnung des Magensaftes

Der Magensaft wurde von 30 Patienten unterschiedlichen Alters und Geschlechts gewonnen, die zu einer Magensekretionsprüfung in die Ambulanz der Klinik kamen. Die Patienten hatten seit 12 Stunden nüchtern zu sein.

Die fraktionierte Magenausheberung erfolgte am Patienten in Linksseitenlage unter Benutzung eines GASTROVAC - Saugapparates (Firma Hirtz & Co, Köln) und einer Magensonde Typ LEVIN. Die jeweils im Abstand von 15 Minuten gewonnenen Fraktionen wurden mit I (Nüchternsekret) und II (Leersekret) bezeichnet. Nach 30 Minuten wurde die Magensekretion durch Pentagastrin (GASTRO-DIAGNOST ^{R}, Fa. Merck) in einer Dosis von 6 µg/kg Körpergewicht s. c. maximal stimuliert. Bei 21 Patienten wurden nach Stimulation sechs 15 - min - Portionen gewonnen; bei 9 Patienten wurde die Untersuchung nach der vierten Portion beendet.

Bei der Untersuchung wurde bei insgesamt 12 Patienten eine Eiweiß - Antacidum - Lösung gegeben; 2 Patienten erhielten 5 g Eisen-Magnesium-Silikat + 0,1 g l-Tyrosin (ein Patient 30 Minuten vor Gewinnung von I, ein Patient 12 Minuten nach Gewinnung von II); die übrigen 10 Patienten bekamen 5 g Eisen-Magnesium-Silikat + 0,1 g l-Tyrosin + 1,5 g Lactalbumin (ein Patient 12 Minuten nach II, neun Patienten 30 Minuten vor I).

B. Material

Enzym: DIA - ENZYNORM ^{R} liquidum (Fa. Nordmark, Hamburg)
100 ml enthalten:
10 g Magenextrakt entspr. 2 g Pepsin DAB 7
55 mäq Gesamtsäure entspr. 2 g HCL = 20 g verdünnte Salzsäure DAB 7

Eiweiß: Lactalbumin

Krill (Euphausia superba Dana, "Walkrebschen") als getrocknete Kochkrillfarce, Proteingehalt (aus N): 50 - 80 % der Trockensubstanz, hoher Anteil an essentiellen Aminosäuren (fast 50 %), insbesondere Leucin und Lysin

Bei den Versuchen wurde mit 0,05 prozentigen Eiweißlösungen gearbeitet, die vor jedem Versuch neu hergestellt wurden. Bei 2 Magensäften wurde zusätzlich eine Proteolyse mit 0,5 und 1 prozentiger Eiweißsuspension durchgeführt.

1) Herstellung der Lactalbuminlösung:
0,05 g Lactalbumin werden in einen 100 - ml - Meßkolben gefüllt, mit 0,9 prozentiger isotoner Kochsalzlösung auf 100 ml aufgefüllt und geschüttelt.

2) Herstellung der Krillösung:
0,05 g Krill werden in wenigen Millilitern isotoner Kochsalzlösung suspendiert und mit einem Mixer (ULTRA - TURRAX ^{R}, Fa. Janke & Kunkel, Staufen) etwa 5 Minuten lang zerkleinert. Das erhaltene Eiweißkonzentrat wird ebenfalls mit isotoner Kochsalzlösung auf 100 ml aufgefüllt.

Bei der Herstellung der 1 prozentigen Krillösung wurde der Krill per Hand mit einem Mörser zerstoßen.

Reagenzien: Biuret - Stammlösung: 45 g Kalium-Natrium-Tartrat in 400 ml 0,2 n Natronlauge (= 8 g NaOH auf 1000 ml Aqua bidest.) gelöst + 15 g Kupfer-II-Sulfat (wasserfrei) mit 0,2 n NaOH auf 1000 ml auffüllen

Biuret - Verdünnung: 5 g Kalium-Jodid (neutral) mit 0,2 n NaOH auf 1000 ml auffüllen

Biuret - Reagenz: Biuret - Stammlösung zu Biuret - Verdünnung im Verhältnis 1 : 4

Folin I: 20 g Natrium-Carbonat (wasserfrei) mit 0,1 n NaOH (= 4 g NaOH auf 1000 ml Aqua bidest.)

auf 1000 ml auffüllen

Folin II: 10 g Kalium-Natrium-Tartrat in 1000 ml Aqua bidest. lösen und damit 5 g Kupfer-II-Sulfat auf 1000 ml auffüllen

Folin III: Folin I zu Folin II im Verhältnis 50 : 1

Folin C (fertiges Phenolreagenz): verdünnt mit Aqua bidest. im Verhältnis 1 : 2

C. Methode (nach KITSCHENBERG (39))

3 ml jeder Magensaftfraktion wurden auf 6 Reagenzgläser verteilt. Als Nullwert wurde bei jeder Reihe ein Röhrchen mit 0,5 ml Aqua bidest. mitgeführt.

Der Magensaft und die Eiweißlösungen wurden zunächst 10 Minuten lang im Wasserbad bei 37 Grad Celsius getrennt inkubiert. Im Anschluß daran wurde, jeweils drei Reihen im Wechsel, 0,1 ml Enzym bzw. 0,1 ml isotone Kochsalzlösung hinzu pipettiert, und gleich darauf 0,5 ml Eiweißlösung bzw. Aqua bidest. zugefügt.

Es ergab sich folgende Anordnung (MS = Magensaft):

1. Reihe: 0,5 ml MS + 0,1 ml NaCl + 0,5 ml Krill
2. Reihe: 0,5 ml MS + 0,1 ml Enzym + 0,5 ml Krill
3. Reihe: 0,5 ml MS + 0,1 ml NaCl + 0,5 ml Lactalbumin
4. Reihe: 0,5 ml MS + 0,1 ml Enzym + 0,5 ml Lactalbumin
5. Reihe: 0,5 ml MS + 0,1 ml NaCl + 0,5 ml Aqua bidest.
6. Reihe: 0,5 ml MS + 0,1 ml Enzym + 0,5 ml Aqua bidest.

Das Ganze wurde durch kräftiges Schütteln gut gemischt und mit Ausnahme des Nullwertes nochmals unter gleichen Bedingungen 10 Minuten inkubiert. Die Nullwerte wurden sofort, die übrigen Proben nach den angegebenen 10 Minuten aus dem Wasserbad genommen, mit 4 ml 96-prozentigen Äthylalkohol versetzt, kräftig geschüttelt und 5 Minuten zentrifugiert. Der alkoholische Überstand wurde vorsichtig abpipettiert und das Sediment verworfen.

Für die Biuret-Reaktion wurde zu 1,5 ml des alkoholischen Überstandes 5 ml Biuret-Reagenz gegeben, beides vermischt und bei Zimmertemperatur 30 Minuten stehen gelassen.

Die Messung der Extinktion erfolgte in einem Eppendorf-Photometer bei 546 nm gegen folgenden Leerwert:

1,5 ml Äthylalkohol (96 %)
5 ml Biuret-Reagenz

Für die Folin-Reaktion wurde zu 0,3 ml des alkoholischen Überstandes erst 0,3 ml Aqua bidest. und danach 3 ml Folin III gegeben, alles gemischt und stehengelassen. Nach 10 Minuten wurden 0,3 ml verdünntes Folin C dazu pipettiert, vermischt und erneut bei Zimmertemperatur 30 Minuten stehengelassen.

Die Messung der Extinktion erfolgte bei 492 nm gegen folgenden Leerwert:

0,6 ml Aqua bidest.
3 ml Folin III
0,3 ml Folin C

Eichkurven für die Biuret- und Folin-Reaktion:
Ausgehend vom Prinzip einer Verdünnungsreihe wurden steigende Mengen (0,01 - 0,6 g) von Krill (mit 0,2 n NaOH in der beschriebenen Weise zerkleinert) und Lactalbumin mit 0,2 n NaOH auf 100 ml aufgefüllt. Mit dem so hydrolysierten Eiweiß wurde die Biuret- und Folin-Reaktion je dreimal durchgeführt. Der Mittelwert aus den drei gemessenen Extinktionen diente zur Zeichnung der Eichkurven (Abszisse: Konzentration der Eiweißlösungen in g/100 ml, Ordinate: Extinktion).

D. Art der Auswertung

Je nachdem, ob der Patient das Eiweiß - Antacidum - Gemisch bekommen hatte oder nicht, wurden die erhaltenen Meßwerte in zwei Gruppen geteilt. Aus den Extinktionen der einzelnen Magensaftfraktionen wurde der Mittelwert gebildet sowie die Extremwerte bestimmt und anhand der Eichkurven in Eiweißäquivalente

(Einheit: mg/ml) umgewandelt. Der Ausgleich der durch den Zusatz von Magensaft, Enzym bzw. NaCl und Alkohol bedingten Verdünnung der Spaltproduktkonzentration erfolgte durch Multiplikation mit dem Faktor 6,1.

Die erhaltenen Zahlenwerte wurden graphisch aufgetragen (Abszisse: Magensaftfraktionen, Ordinate: Krill- bzw. Lactalbuminäquivalente in mg/ml).

Die Ergebnisse aus dem reinen Magensaft wurden anhand der Eichkurve für Lactalbumin umgerechnet und analog graphisch dargestellt.

Für die Zeichnung der Kurven wurde jeweils auf eine Stelle nach dem Komma auf- bzw. abgerundet.

Das Enzympräparat zeigte bei Erwärmung auf 37 Grad Celsius eine gegenüber Zimmertemperatur erhöhte Extinktion, so daß bei den Werten mit Enzymzusatz der Leerwert des inkubierten Enzyms abgezogen wurde.

Keine Berücksichtigung fand in der Auswertung die Änderung des Zusatzes sowie die unterschiedliche Zeit der Verabreichung, da beides hinsichtlich der Fragestellung keinen wesentlichen Einfluß hat.

pH, Säurewerte und Diagnose wurden dem Untersuchungsprotokoll entnommen.

V. ERGEBNISSE

Auf den folgenden Seiten finden sich zunächst die Eichkurven für die Biuret- und Folin-Reaktion (Abb. 1 - 4).

Die Darstellung der Untersuchungsergebnisse von Krill, Lactalbumin und reinem Magensaft erfolgt nach vorhandenem oder fehlendem Schleimhautkontakt (bzw. mit oder ohne Eiweiß - Antacidum - Zusatz) getrennt mit Tabellen (Mittelwerte: $\bar{x}$; Extremwerte: min, max; Anzahl der untersuchten Magensäfte: n) und Besprechung anhand der Graphiken.

Zeichenerklärung: ——— 0,05 prozentige Eiweißlösung
----- 0,5 prozentige Eiweißlösung
— · — 1 prozentige Eiweißlösung
$\overset{\top}{\underset{\perp}{\ }}$ Streubreite

Äq = Äquivalente
Aq = Aqua bidest.
I,II,1 - 6 = Fraktionen

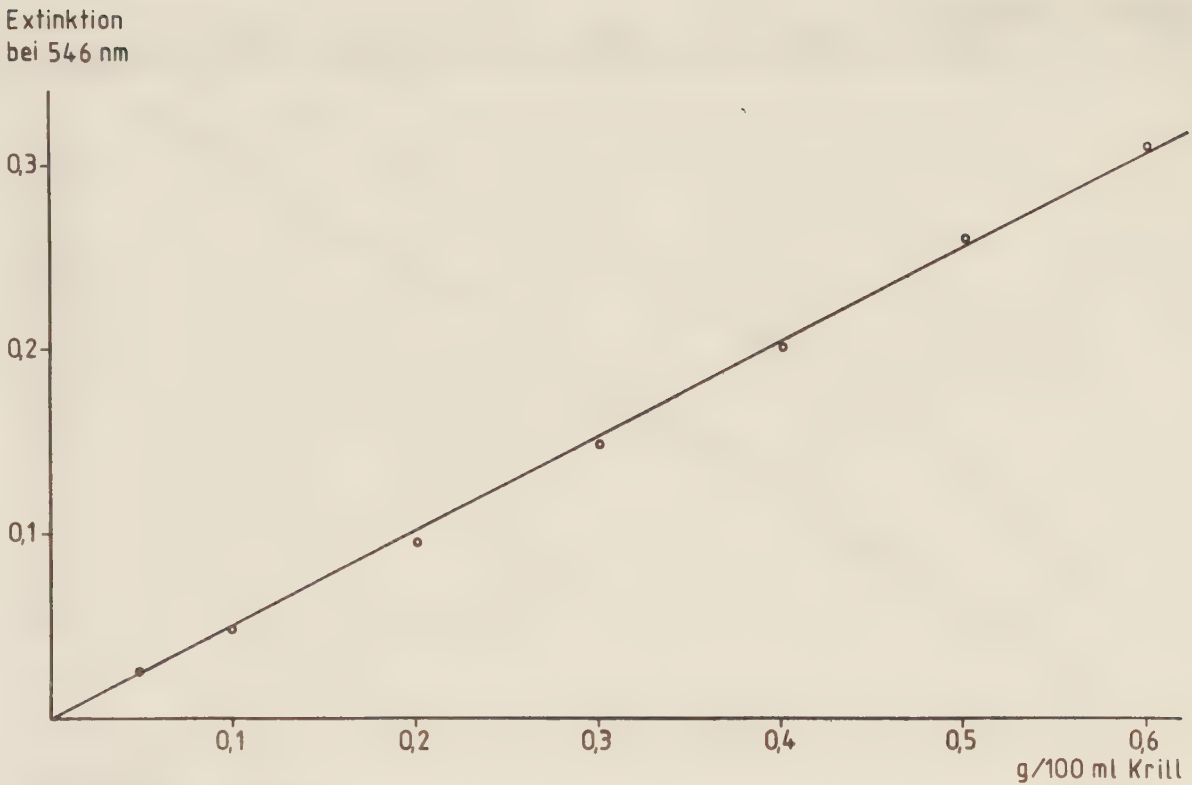


Abb.1 Eichkurve: Biuret

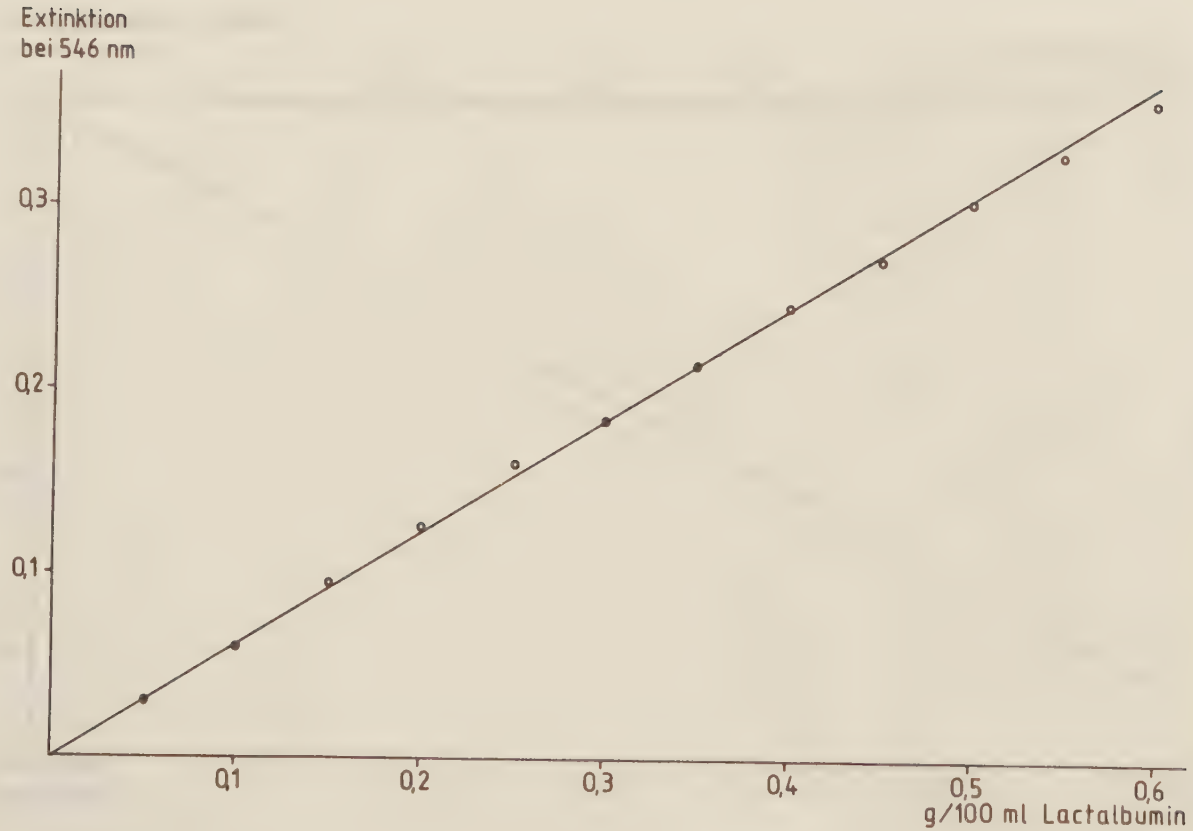


Abb. 2 Eichkurve : Biuret

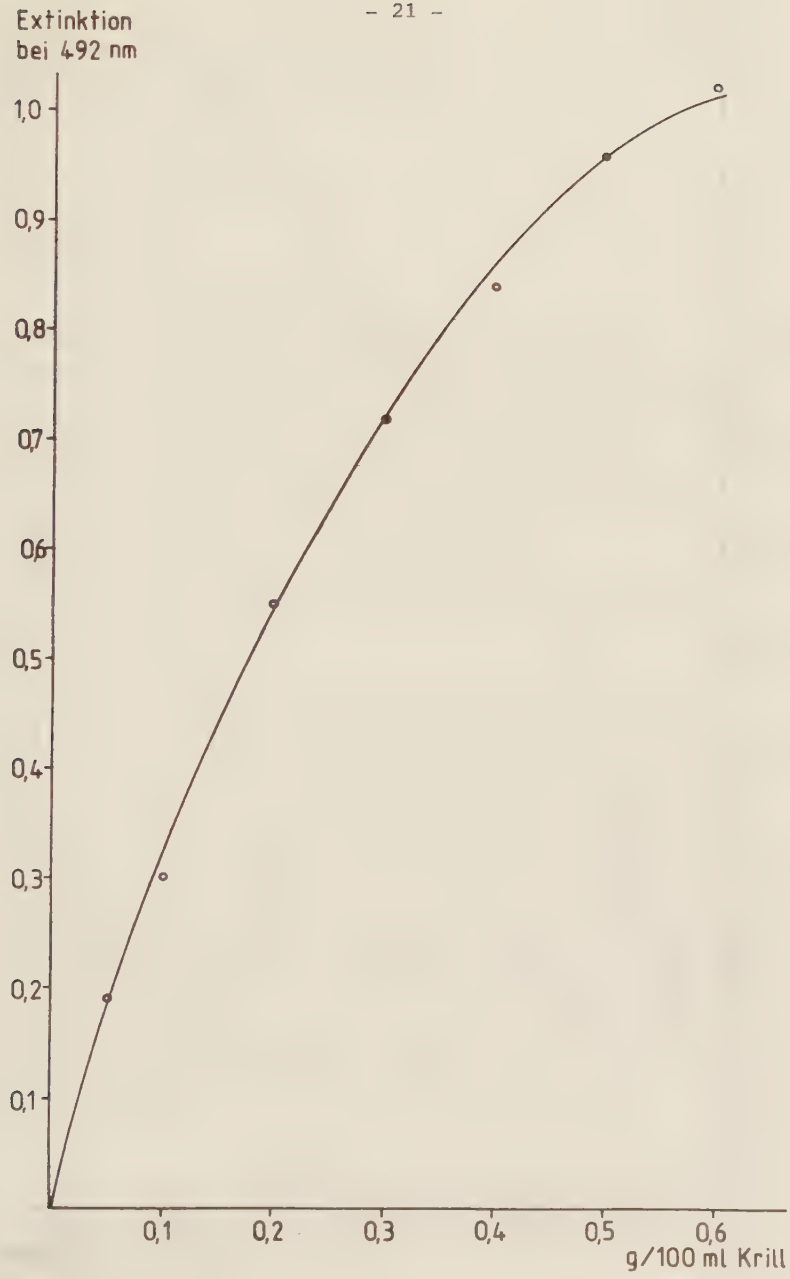


Abb. 3 Eichkurve: Folin

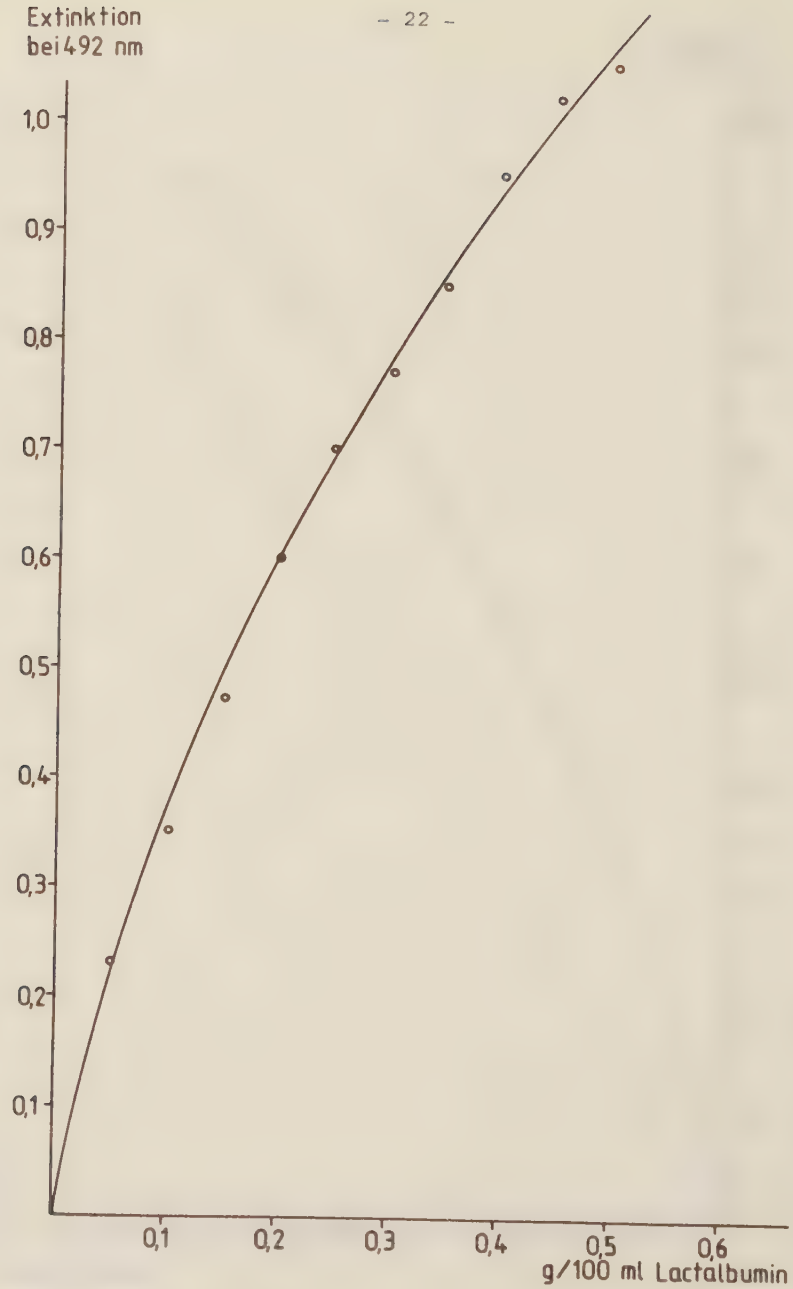


Abb. 4 Eichkurve: Folin

A. Proteolyseverlauf im Chymus nach Schleimhautkontakt

1. Biuret-Reaktion

1.1. Ohne Enzym

Die vorliegenden Kurven zeigen in ihrem Verlauf ähnliches Verhalten: Während der ersten drei (I, II, 1: Krill (Abb. 5)) bzw. vier (I, II, 1, 2: Lactalbumin (Abb. 6) und reiner Magensaft (Abb. 7)) Fraktionen steigen sie an, wobei der stärkste Anstieg zwischen II und 1 erfolgt; bei Fraktion 3 (3 und 4 bei reinem Magensaft) fallen sie ab, um danach bis Fraktion 6 erneut anzusteigen, mit Ausnahme des Lactalbumin, das in Fraktion 5 leicht absinkt und dann konstant bleibt.

Der Krill liegt mit seinen Werten über dem Lactalbumin und dem reinen Magensaft, während Lactalbumin in Fraktion 3 und 5 gleiche Werte mit dem reinen Magensaft, in Fraktion 6 sogar niedrigere zeigt.

Den stärksten Anstieg insgesamt verzeichnet der Krill (von 1,61 Äq in I auf 2,48 Äq in 1 und 2); der maximale Wert wird auch nach dem zweiten Anstieg erreicht. Es folgt der reine Magensaft, der mit seinem zweiten Gipfel etwas über dem ersten liegt. Die Lactalbuminkurve zeigt den geringsten Anstieg (von 1,43 Äq in I auf 2,00 Äq in 2) und das stärkste Absinken in 3, die folgenden Werte liegen alle unter dem erreichten Maximum.

Alle Werte zeigen eine ausgeprägte Streuung, die beim Krill bis auf Fraktion 6 in allen Fraktionen quantitativ am größten ist. Auffallend ist eine Abnahme der Spannweite von I bis 1 (beim reinen Magensaft nur bis II) mit nachfolgender allmählicher Vergrößerung bis Fraktion 5 und eine sehr kleine Spannweite in Fraktion 6.

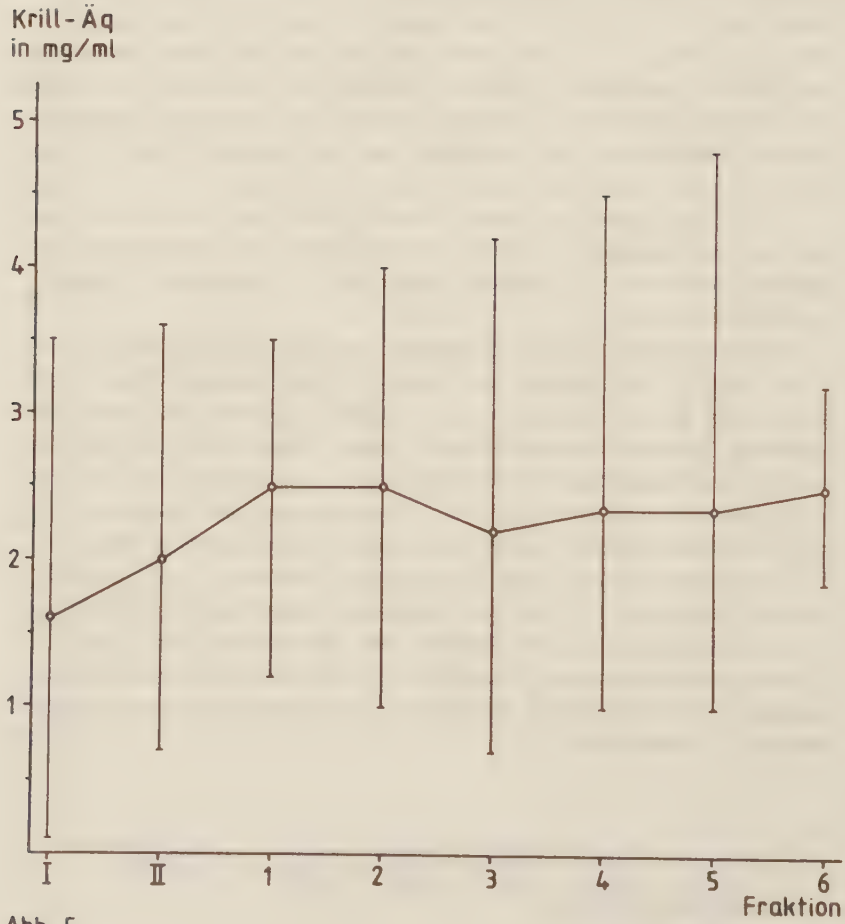


Abb. 5

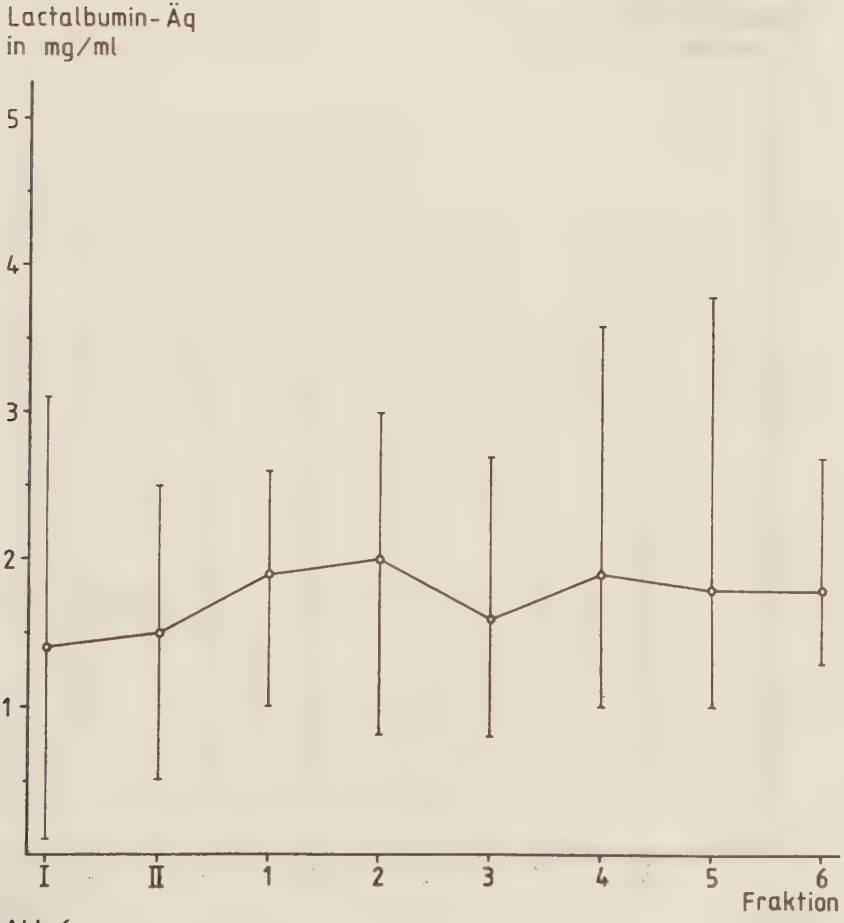


Abb. 6

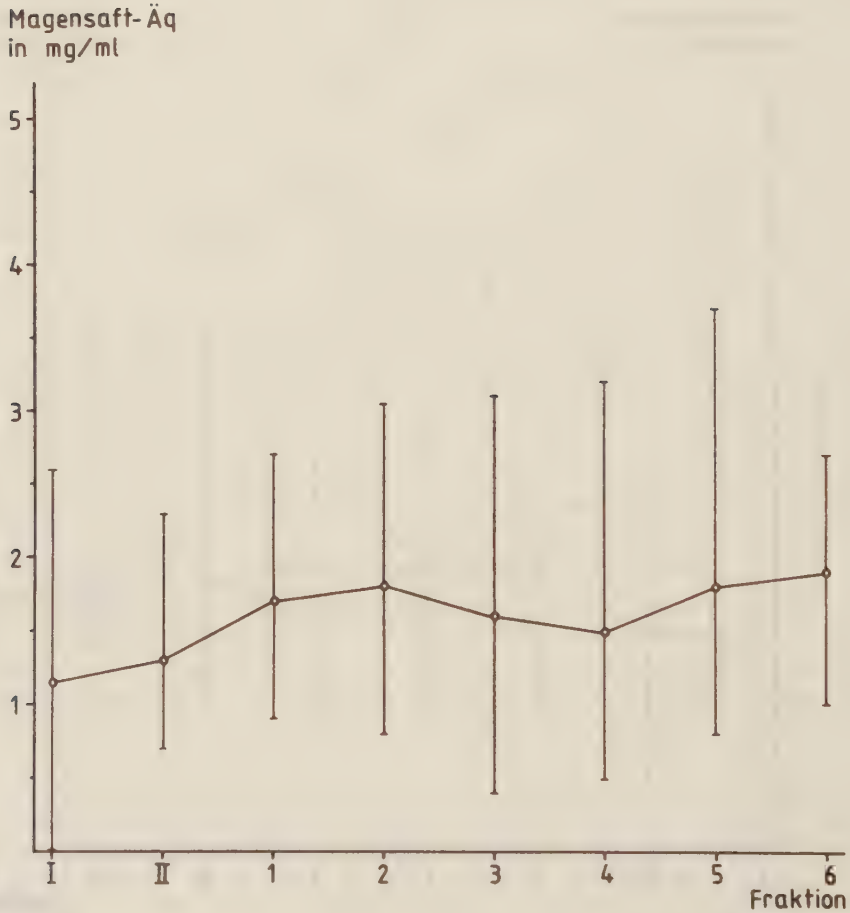


Abb. 7

Tabelle zu Abb. 5

KRILL	I	II	1	2	3	4	5	6	Aq
n	9	8	10	12	10	10	11	10	12
$\bar{x}$	1,61	1,98	2,48	2,48	2,23	2,35	2,35	2,48	0
min	0,12	0,74	1,24	0,99	0,74	0,99	0,99	1,85	
max	3,48	3,60	3,48	3,98	4,23	4,48	4,84	3,23	

Tabelle zu Abb. 6

LACTALBUMIN	I	II	1	2	3	4	5	6	Aq
n	9	8	10	12	9	10	10	10	12
$\bar{x}$	1,43	1,52	1,91	2,00	1,62	1,91	1,82	1,82	0
min	0,09	0,49	0,97	0,77	0,77	0,97	0,97	1,34	
max	3,14	2,48	2,59	2,96	2,67	3,63	3,82	2,67	

Tabelle zu Abb. 7

MAGENSAFT	I	II	1	2	3	4	5	6	Aq
n	9	8	9	12	10	10	10	10	12
$\bar{x}$	1,15	1,34	1,72	1,82	1,62	1,52	1,82	1,91	
min	0,00	0,67	0,87	0,77	0,39	0,49	0,77	0,97	
max	2,59	2,29	2,67	3,05	3,14	3,24	3,72	2,67	

1.2. Mit Enzym

Hier steigen die Kurven sehr viel steiler an als die der Biuret-Reaktion ohne Enzym und im Gegensatz zu diesen bis zu Fraktion 5. Dabei zeigt der Krill (Abb. 8) bis zu Fraktion 2 den steilsten Kurvenverlauf, es folgt nach einem Plateau zwischen Fraktion 2 und 3 ein nur noch mäßiger Anstieg. Bei Lactalbumin (Abb. 9) und reinem Magensaft (Abb. 10) tritt zwischen Fraktion 1 und 2 eine Abflachung der Kurve ein, die von einem erneuten stärkeren Anstieg von Fraktion 2 auf 3 gefolgt ist. In den folgenden Fraktionen tritt nur noch eine geringfügige Erhöhung ein.

Die durch das Enzym bewirkte Zunahme an biuretpositiven Substanzen beginnt bei Krill und Lactalbumin in Fraktion II und erreicht ihren höchsten Wert mit 1,92 Äq für Krill in Fraktion 5 und mit 1,37 Äq für Lactalbumin in Fraktion 3. Reiner Magensaft zeigt erst ab Fraktion 3 eine quantitative Zunahme von maximal 1,16 Äq in Fraktion 4.

In Fraktion I (bzw. I bis 2 bei reinem Magensaft) sind die Werte bei Enzymzusatz sogar niedriger als die entsprechenden ohne Enzym, was das steile Ansteigen zwischen Fraktion I und II bewirkt. Der Unterschied ist am größten bei reinem Magensaft, geringer bei Krill und am kleinsten bei Lactalbumin.

Auch die Streubreite der Werte wird durch den Enzymzusatz vergrößert, insbesondere nach oben. Die relativ geringste Streuung findet sich bei Krill und Lactalbumin in Fraktion 1 und 2, bei reinem Magensaft in Fraktion 3.

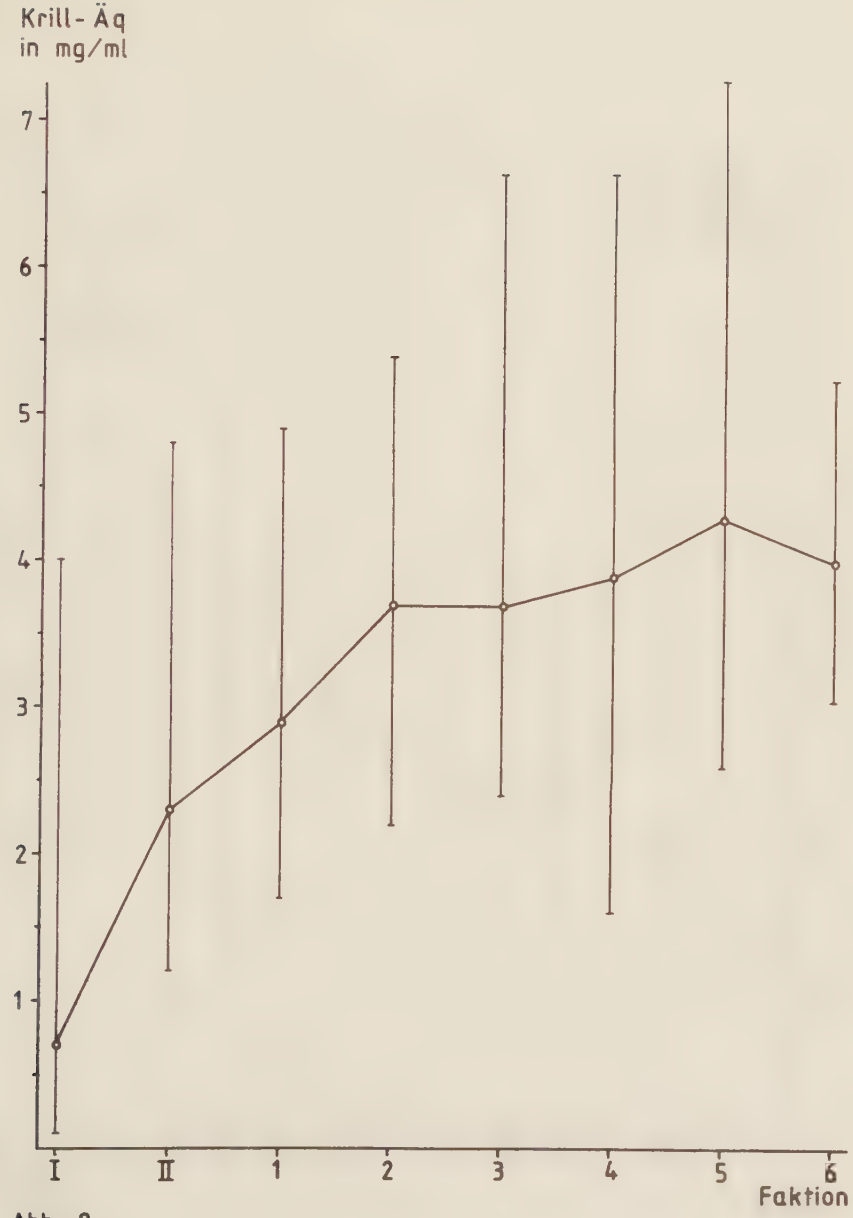


Abb. 8

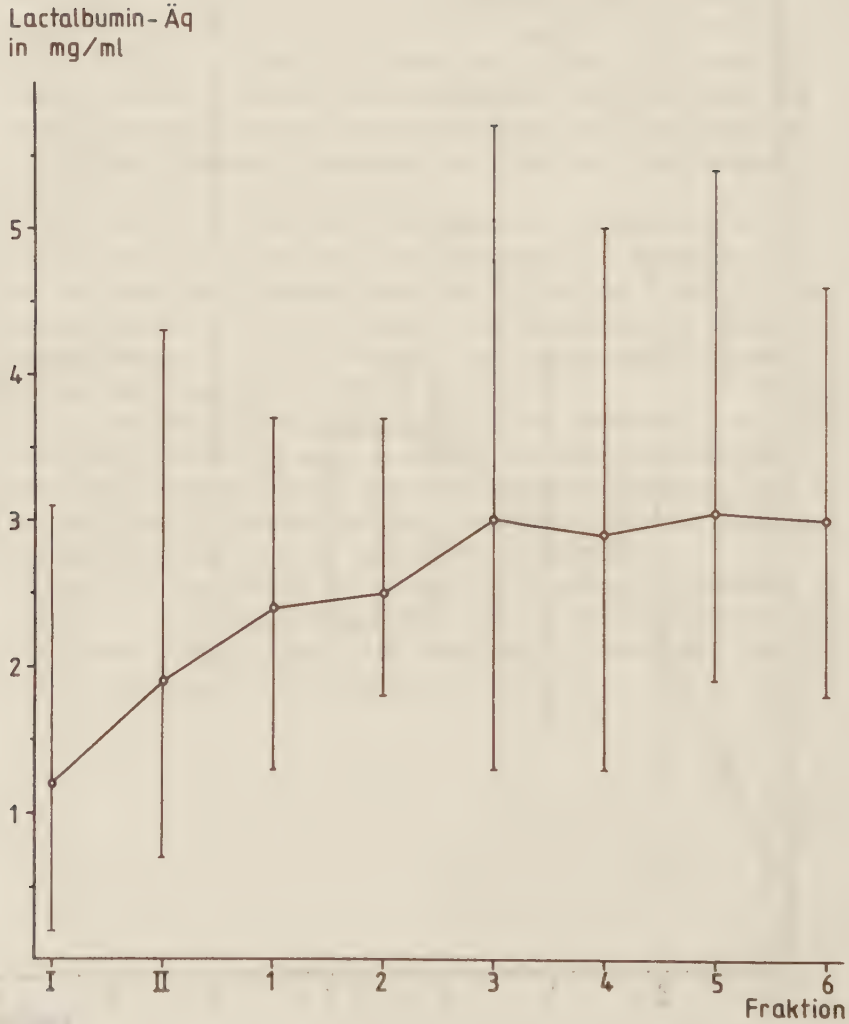


Abb. 9

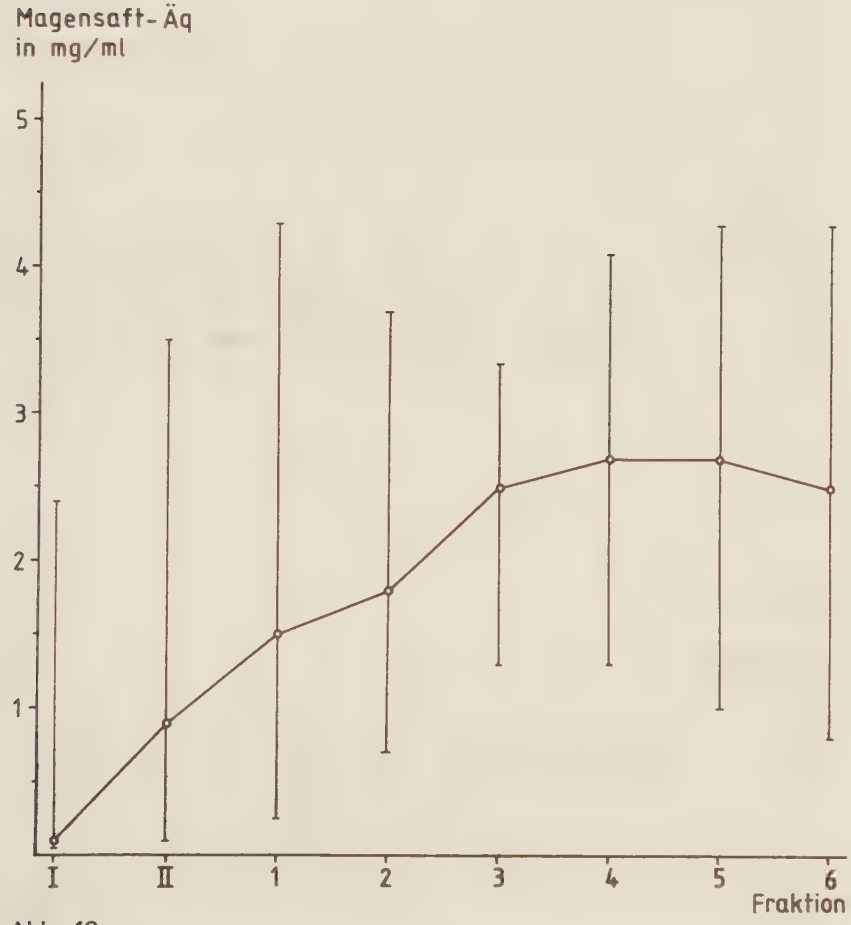


Abb. 10

Tabelle zu Abb. 8

KRILL	I	II	1	2	3	4	5	6	Aq
n	10	8	10	11	11	12	11	10	12
$\bar{x}$	0,73	2,32	2,93	3,66	3,66	3,90	4,27	4,03	0,49
min	0,06	1,16	1,71	2,20	2,38	1,59	2,56	3,05	
max	4,03	4,82	4,88	5,43	6,65	6,65	7,26	5,25	

Tabelle zu Abb. 9

LACTALBUMIN	I	II	1	2	3	4	5	6	Aq
n	10	9	10	12	11	11	10	10	12
$\bar{x}$	1,22	1,89	2,38	2,50	2,99	2,87	3,05	2,99	0,30
min	0,23	0,73	1,28	1,77	1,34	1,34	1,89	1,77	
max	3,11	4,27	3,72	3,72	5,67	5,00	5,43	4,57	

Tabelle zu Abb. 10

MAGENSAFT	I	II	1	2	3	4	5	6	Aq
n	8	7	9	12	9	9	11	10	12
$\bar{x}$	0,11	0,91	1,52	1,77	2,50	2,68	2,68	2,50	
min	0,05	0,13	0,25	0,71	1,34	1,28	1,00	0,78	
max	2,38	3,47	4,27	3,72	3,35	4,09	4,33	4,27	

2. Folin-Reaktion

2.1. Ohne Enzym

Bereits in Fraktion I sieht man eine erhebliche Abspaltung aromatischer Verbindungen, die bis zu Fraktion II (Krill (Abb. 11)) bzw. Fraktion 1 (Lactalbumin (Abb. 12) und reiner Magensaft (Abb. 13)) nur wenig zunimmt, um anschließend unter den Ausgangswert zurückzugehen. In Fraktion 4 bis 6 (Krill und Lactalbumin) bzw. Fraktion 5 bis 6 (reiner Magensaft) zeichnet sich nochmals ein leichter Anstieg ab.

Die Kurve des Krill liegt um mindestens 1,0 Äq über der des Lactalbumin und des reinen Magensaftes, während Lactalbumin abwechselnd gering höhere und gering niedrigere Werte als der reine Magensaft aufweist.

Die Spannweite ist mit durchschnittlich 10,35 Äq in Fraktion I am größten und verringert sich bis zu Fraktion 6 um etwa die Hälfte, wobei die stärkste Verkleinerung bei Krill und Lactalbumin von Fraktion I auf II (um 3,73 bzw. 3,74 Äq), bei reinem Magensaft von Fraktion II auf 1 (um 2,33 Äq) erfolgt.

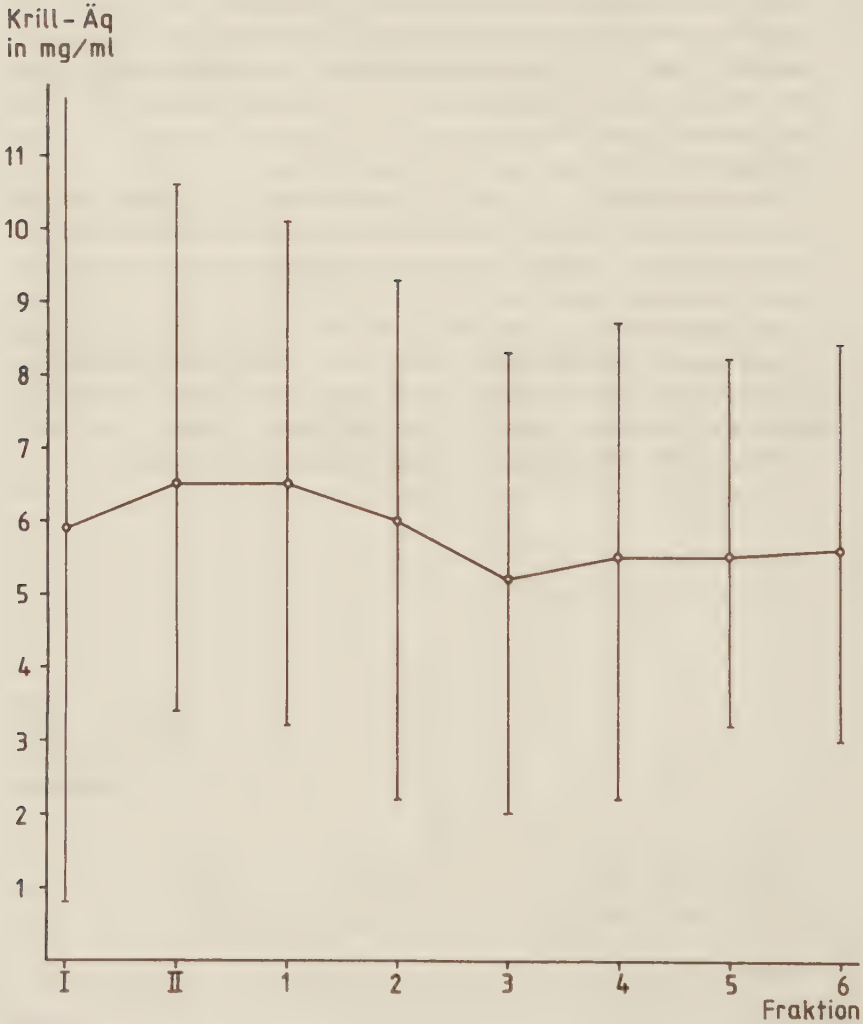


Abb. 11

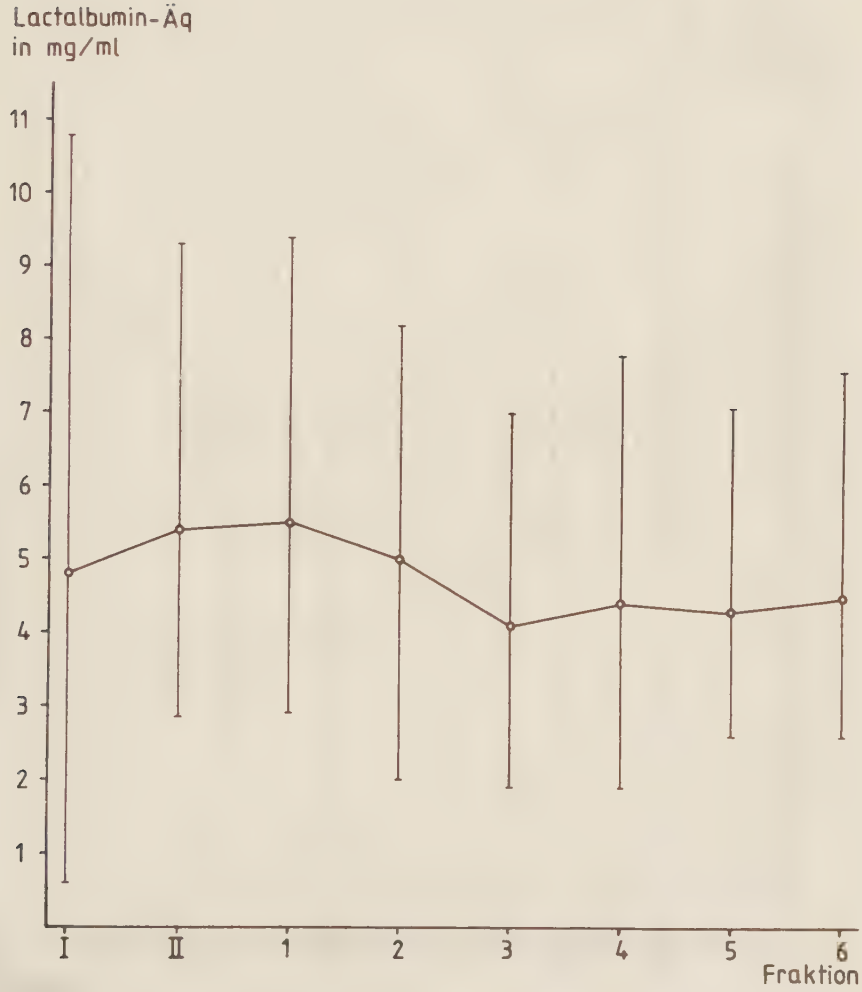


Abb. 12

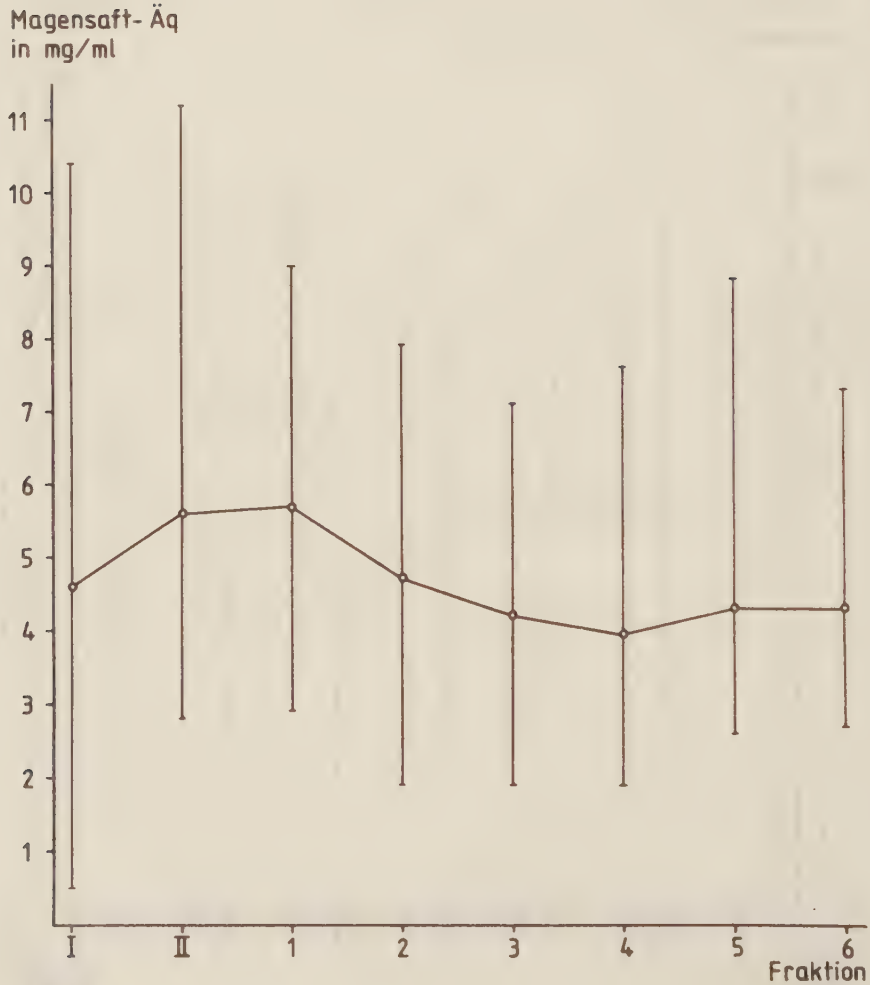


Abb. 13

Tabelle zu Abb. 11

KRILL	I	II	1	2	3	4	5	6	Aq
n	9	8	10	12	10	10	11	10	12
$\bar{x}$	5,92	6,53	6,47	5,97	5,16	5,52	5,46	5,57	0
min	0,81	3,38	3,17	2,21	2,04	2,16	3,17	2,99	
max	11,77	10,61	10,13	9,27	8,30	8,72	8,17	8,42	

Tabelle zu Abb. 12

LACTALBUMIN	I	II	1	2	3	4	5	6	Aq
n	9	8	10	12	9	10	10	10	12
$\bar{x}$	4,78	5,40	5,46	4,96	4,13	4,36	4,26	4,50	0
min	0,58	2,85	2,90	2,01	1,86	1,93	2,64	2,64	
max	10,80	9,33	9,39	8,23	7,01	7,81	7,08	7,56	

Tabelle zu Abb. 13

MAGENSAFT	I	II	1	2	3	4	5	6	Aq
n	9	8	9	12	10	10	10	10	12
$\bar{x}$	4,57	5,58	5,67	4,74	4,20	3,95	4,33	4,30	
min	0,49	2,77	2,91	1,93	1,90	1,86	2,64	2,72	
max	10,37	11,16	8,97	7,93	7,08	7,56	8,78	7,26	

2.2. Mit Enzym

Krill (Abb. 14) und Lactalbumin (Abb. 15) zeigen, bedingt durch die niedrigere Spaltproduktbildung in Fraktion I, einen im Vergleich zu den Kurven bei fehlendem Enzym steilen Anstieg von Fraktion I auf II. Im weiteren Verlauf fallen beide Kurven, abgesehen von einem kurzen Zwischenanstieg des Krill in Fraktion 2, langsam bis zu Fraktion 5 ab, um in Fraktion 6 leicht (Krill) bzw. stärker (Lactalbumin) anzusteigen. Mit dem niedrigsten Wert kommt der Krill nicht und Lactalbumin nur wenig unter den Ausgangswert. Die Kurve des reinen Magensaftes (Abb. 16) steigt bis Fraktion 1 fast geradlinig um 0,91 Äq, fällt in Fraktion 2 um 0,85 Äq und kehrt nach erneutem geringfügigen Ansteigen in Fraktion 5 auf den Ausgangswert zurück.

Eine nennenswerte Zunahme an aromatischen Spaltprodukten gegenüber der Folin-Reaktion ohne Enzym ist nur bei Lactalbumin zu beobachten. Sie erreicht ihren höchsten Wert mit 1,12 Äq in Fraktion 3, um mehr als die Hälfte geringere Werte finden sich in Fraktion II, 2, 4, 6. Bei Krill wird nur in Fraktion II, 2, 3, bei reinem Magensaft nur in Fraktion 3 und 4 eine um durchschnittlich 0,4 Äq erhöhte Aromatenabspaltung bewirkt.

Die Ergebnisse streuen in allen Fraktionen extrem weit, besonders auffallend der Krill in Fraktion I. Ansonsten zeigen die Spannweiten mit Ausnahme des reinen Magensaftes relativ geringe Schwankungen.

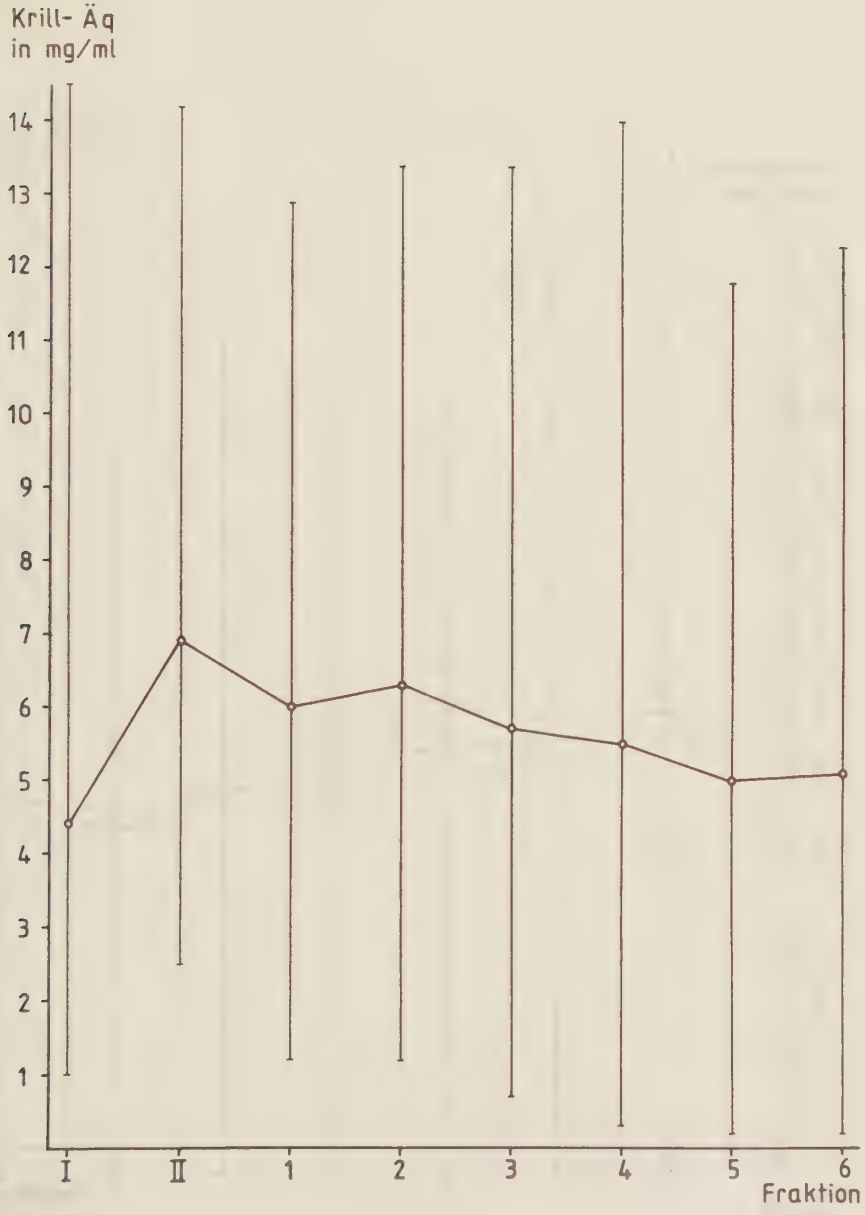


Abb. 14

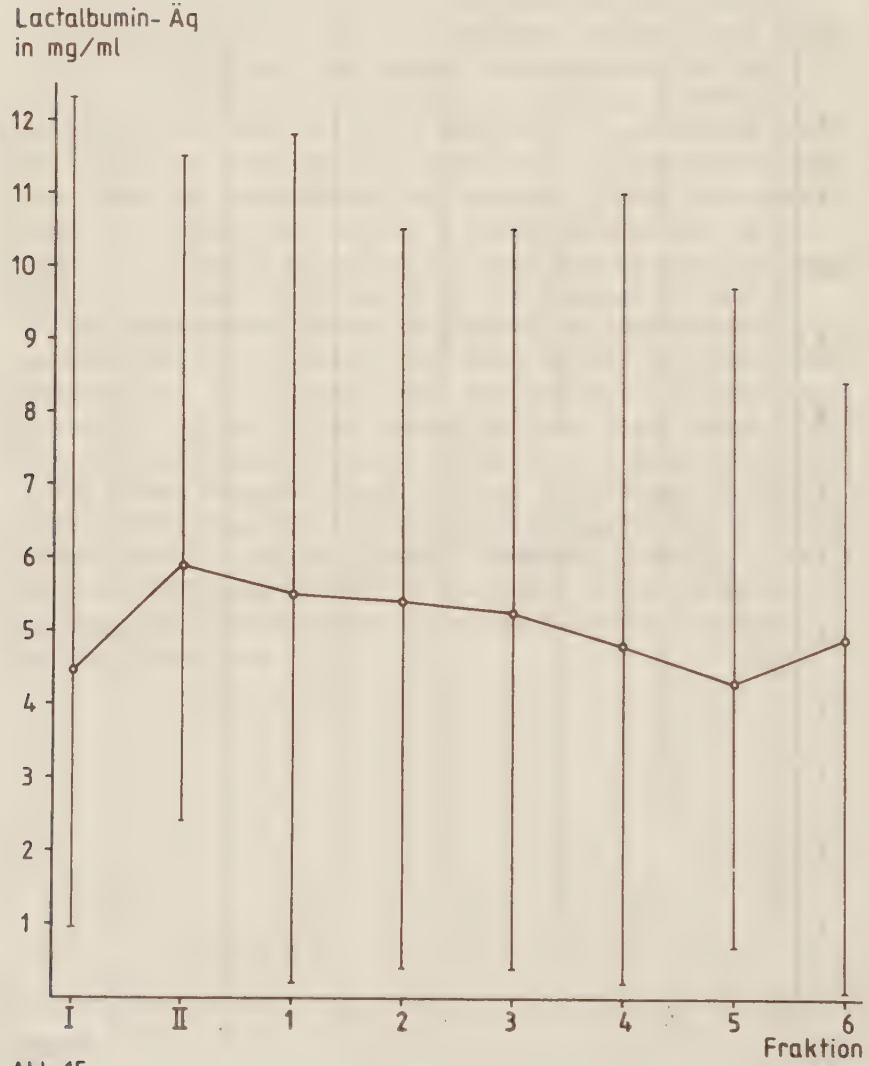

Lactalbumin- Äq
in mg/ml
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
I
II
1
2
3
4
5
6
Fraktion

Abb. 15

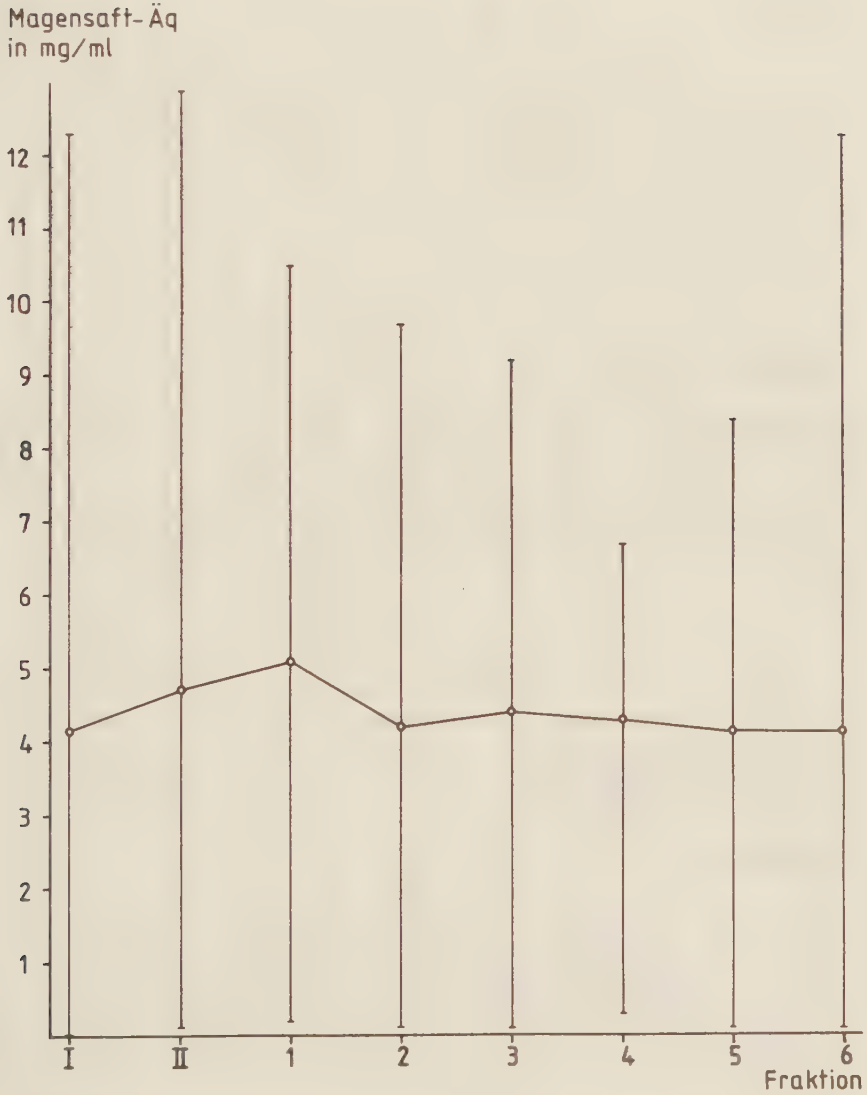


Abb. 16

Tabelle zu Abb. 14

KRILL	I	II	1	2	3	4	5	6	Aq
n	10	8	10	11	11	12	11	10	12
$\bar{x}$	4,39	6,89	6,04	6,34	5,73	5,49	5,00	5,12	0,79
min	1,00	2,50	1,21	1,21	0,69	0,30	0,20	0,20	
max	14,50	14,23	12,87	13,42	13,42	13,97	11,83	12,26	

Tabelle zu Abb. 15

LACTALBUMIN	I	II	1	2	3	4	5	6	Aq
n	10	9	10	12	11	11	10	10	12
$\bar{x}$	4,45	5,86	5,49	5,37	5,25	4,82	4,27	4,88	1,34
min	0,95	2,44	0,21	0,39	0,49	0,21	0,67	0,10	
max	12,32	11,47	11,83	10,49	10,49	10,98	9,70	8,36	

Tabelle zu Abb. 16

MAGENSAFT	I	II	1	2	3	4	5	6	Aq
n	8	7	9	12	9	9	11	10	12
$\bar{x}$	4,15	4,70	5,06	4,21	4,39	4,33	4,15	4,15	
min	0,00	0,09	0,17	0,14	0,14	0,30	0,11	0,10	
max	12,32	12,87	10,49	9,70	9,21	6,71	8,42	12,32	

B. Proteolyseverlauf in vitro

1. Biuret-Reaktion

1.1. Ohne Enzym

Bis Fraktion 1 (bzw. 2 bei Lactalbumin) zeigen die Kurven einen deutlichen Anstieg, der nach Stimulation, also von Fraktion II auf 1, am stärksten ist und das vor allem beim Krill (Abb. 17). Dieser erreicht mit 2,85 Äq gegenüber Lactalbumin mit 2,29 Äq (Abb. 18) und reinem Magensaft mit 2,10 Äq (Abb. 19) den höchsten Wert überhaupt. In Fraktion 3 fallen Krill, Lactalbumin und reiner Magensaft in der angegebenen Reihenfolge ab, um in Fraktion 4 (Krill) bzw. Fraktion 4 und 5 (Lactalbumin und reiner Magensaft) erneut anzusteigen, wobei Krill den Wert vor dem Absinken erreicht. Die Kurven des Lactalbumin und des reinen Magensaftes schneiden sich in Fraktion 4 und verzeichnen in Fraktion 5 einen zweiten, um 0,09 Äq bzw. 0,1 Äq höheren Gipfel. In Fraktion 6 geht die Bildung biuretnachweisbarer Peptide wenig (Krill) bzw. erheblich (Lactalbumin und reiner Magensaft) zurück.

Bezüglich der Spannweite läßt sich feststellen, daß die Ergebnisse ausgehend vom Mittelwert bis auf eine Ausnahme (Krill, Fraktion 5) nach oben ungleich mehr als nach unten streuen. Am stärksten ist dies in Fraktion 1 der Fall. Relativ geringe Streubreiten sieht man in Fraktion 1 (Krill, Lactalbumin, reiner Magensaft), Fraktion 5 (Krill, reiner Magensaft) und Fraktion 6 (Lactalbumin, reiner Magensaft).

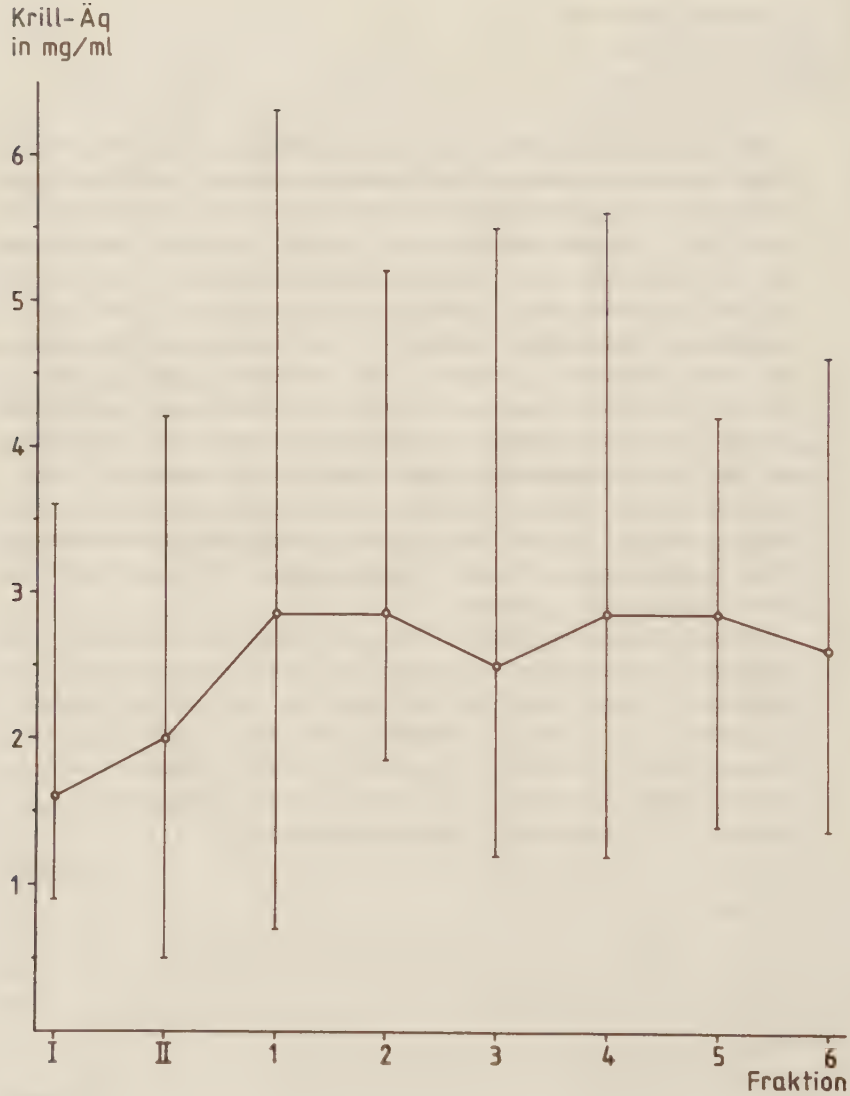


Abb. 17

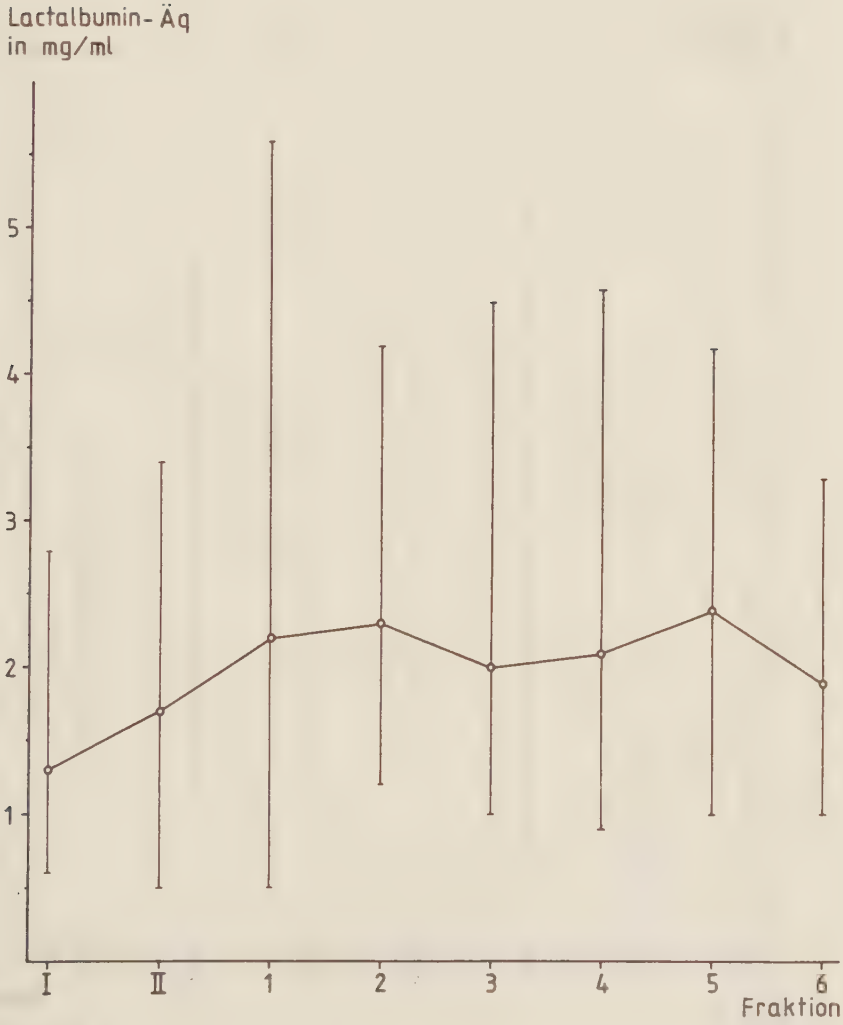


Abb. 18

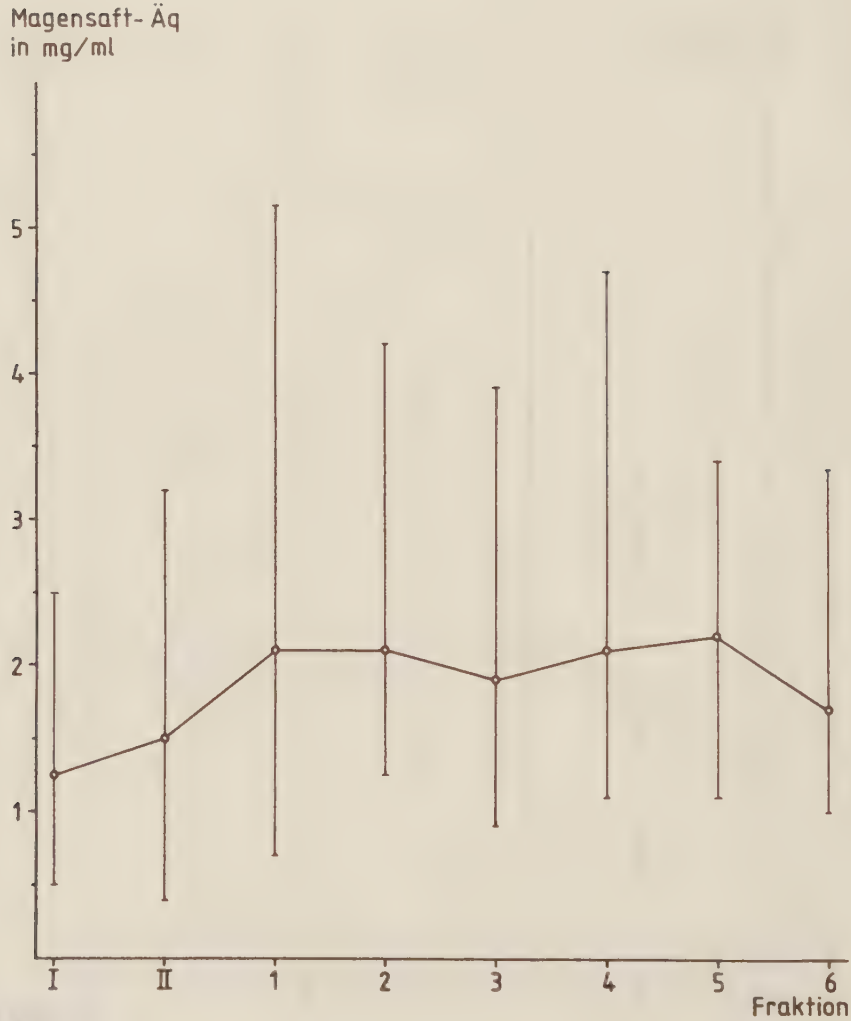


Abb. 19

Tabelle zu Abb. 17

KRILL	I	II	1	2	3	4	5	6	Aq
n	18	19	17	17	18	18	9	9	18
$\bar{x}$	1,61	1,98	2,85	2,85	2,48	2,85	2,85	2,61	0
min	0,87	0,49	0,74	1,85	1,24	1,24	1,37	1,37	
max	3,60	4,23	6,31	5,21	5,46	5,58	4,23	4,60	

Tabelle zu Abb. 18

LACTALBUMIN	I	II	1	2	3	4	5	6	Aq
n	18	18	17	17	17	18	9	9	18
$\bar{x}$	1,34	1,72	2,20	2,29	2,00	2,10	2,38	1,91	0
min	0,58	0,49	0,49	1,16	0,97	0,87	0,97	0,97	
max	2,77	3,44	5,62	4,20	4,48	4,58	4,20	3,34	

Tabelle zu Abb. 19

MAGENSAFT	I	II	1	2	3	4	5	6	Aq
n	18	17	17	16	17	17	9	9	18
$\bar{x}$	1,25	1,52	2,10	2,10	1,91	2,10	2,20	1,72	
min	0,49	0,39	0,67	1,25	0,87	1,06	1,06	0,97	
max	2,48	3,24	5,15	4,20	3,92	4,68	3,44	3,35	

1.2. Mit Enzym

Ausgehend von gegenüber den Biuretwerten ohne Enzym stark erniedrigten Zahlenergebnissen in Fraktion I erfolgt bis Fraktion 2 ein rapides Ansteigen. Mit 4,03 Äq erreicht der Krill (Abb. 20) in Fraktion 2 den höchsten Wert, auch in den folgenden Fraktionen liegt er nur gering darunter. Ein stärkerer Abfall auf 2,56 Äq geschieht erst in Fraktion 6. Lactalbumin (Abb. 21) und reiner Magensaft (Abb. 22) kommen ebenfalls nur wenig über den in Fraktion 2 erreichten Wert hinaus. Während die Lactalbuminkurve in Fraktion 4 bereits im Abfallen begriffen ist, steigt die des reinen Magensaftes in Fraktion 5 noch etwas mehr an, um in Fraktion 6 entsprechend steiler abzusinken. Dabei verlaufen ab Fraktion 2 die beiden Kurven in gleicher Höhe (Differenz: 0,01 Äq), in Fraktion 5 und 6 der reine Magensaft sogar über dem Lactalbumin.

Eine durch das Enzym bedingte quantitative Zunahme an Spaltprodukten wird erst nach Stimulation erkennbar und ist mit 1,42 Äq für Krill in Fraktion 3 gegenüber Lactalbumin (0,95 Äq in Fraktion 4) und reinem Magensaft (1,08 Äq in Fraktion 3) am größten.

In allen Fraktionen läßt sich eine Zunahme der Spannweite beobachten, die ihren höchsten Wert in Fraktion I aufweist. Ebenso wie bei fehlendem Enzymzusatz zeigt sich auch hier die größte Streuung beim Krill.

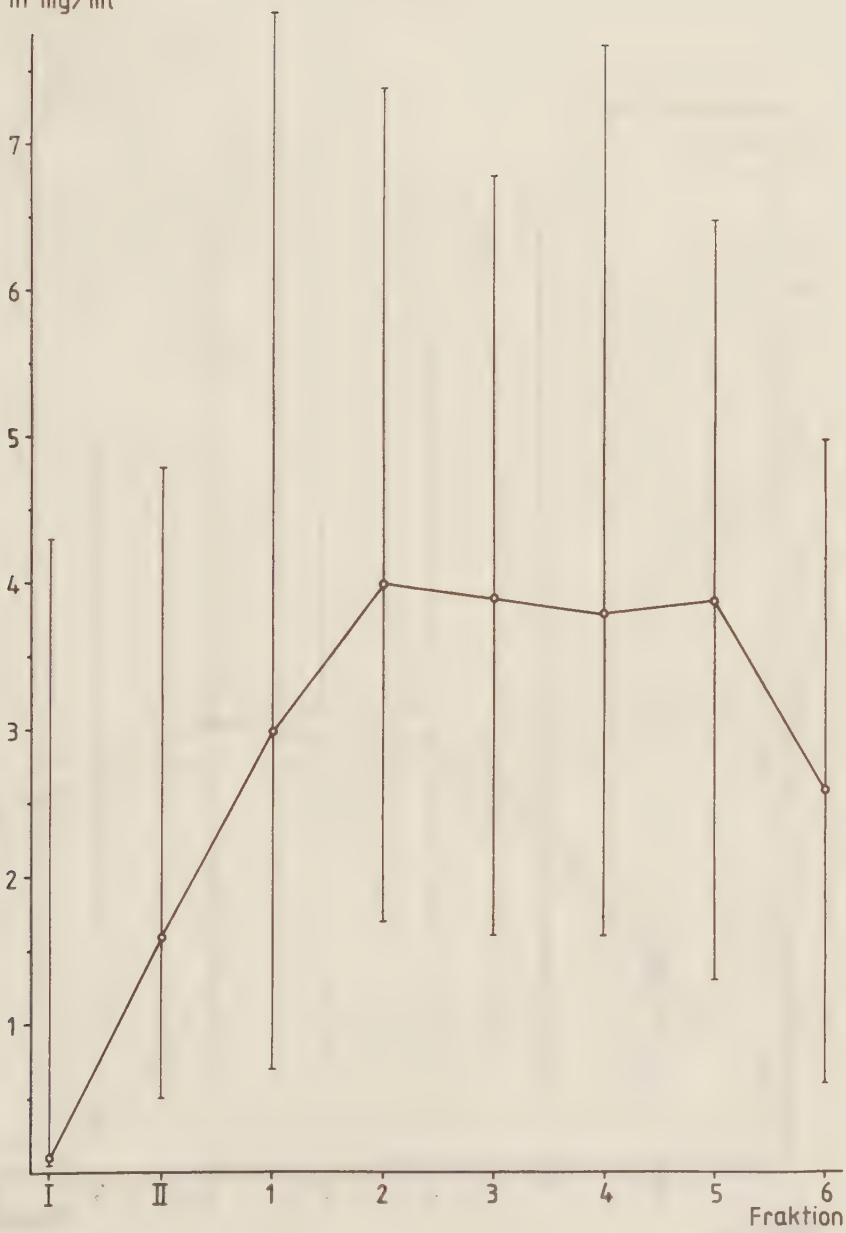


Abb. 20

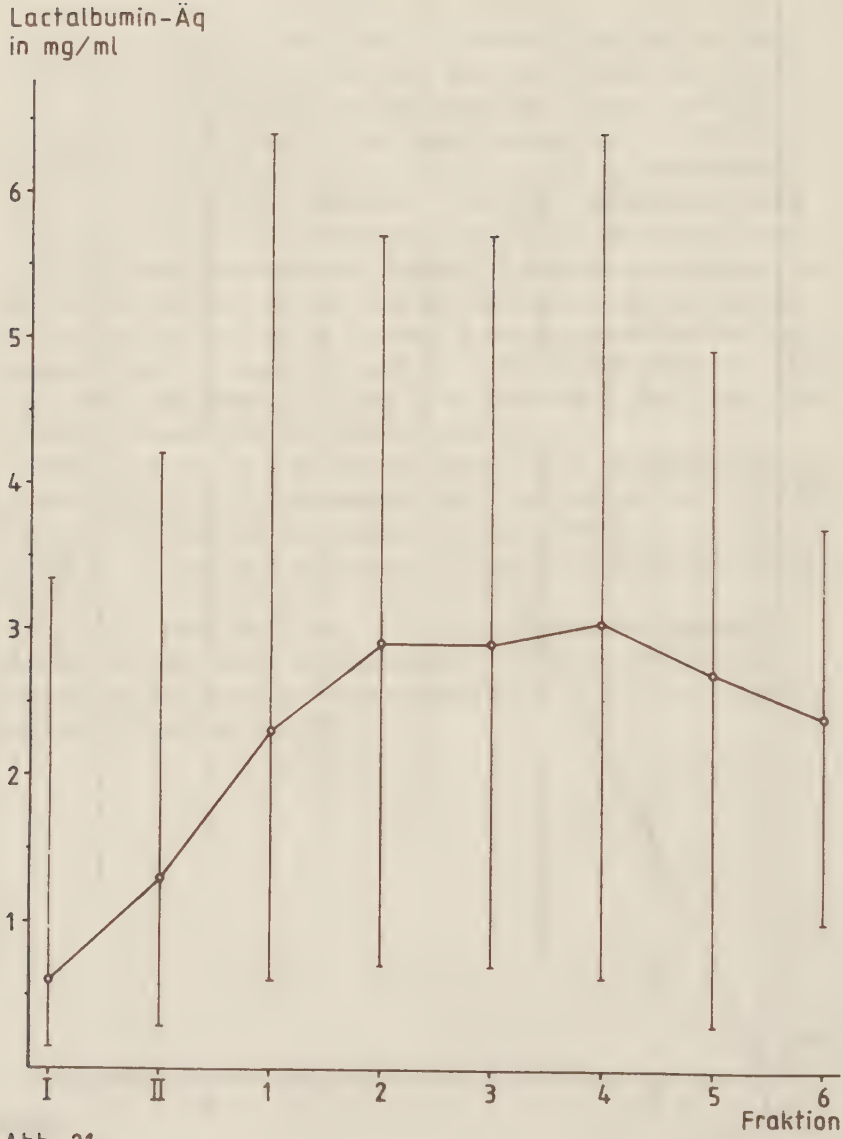


Abb. 21

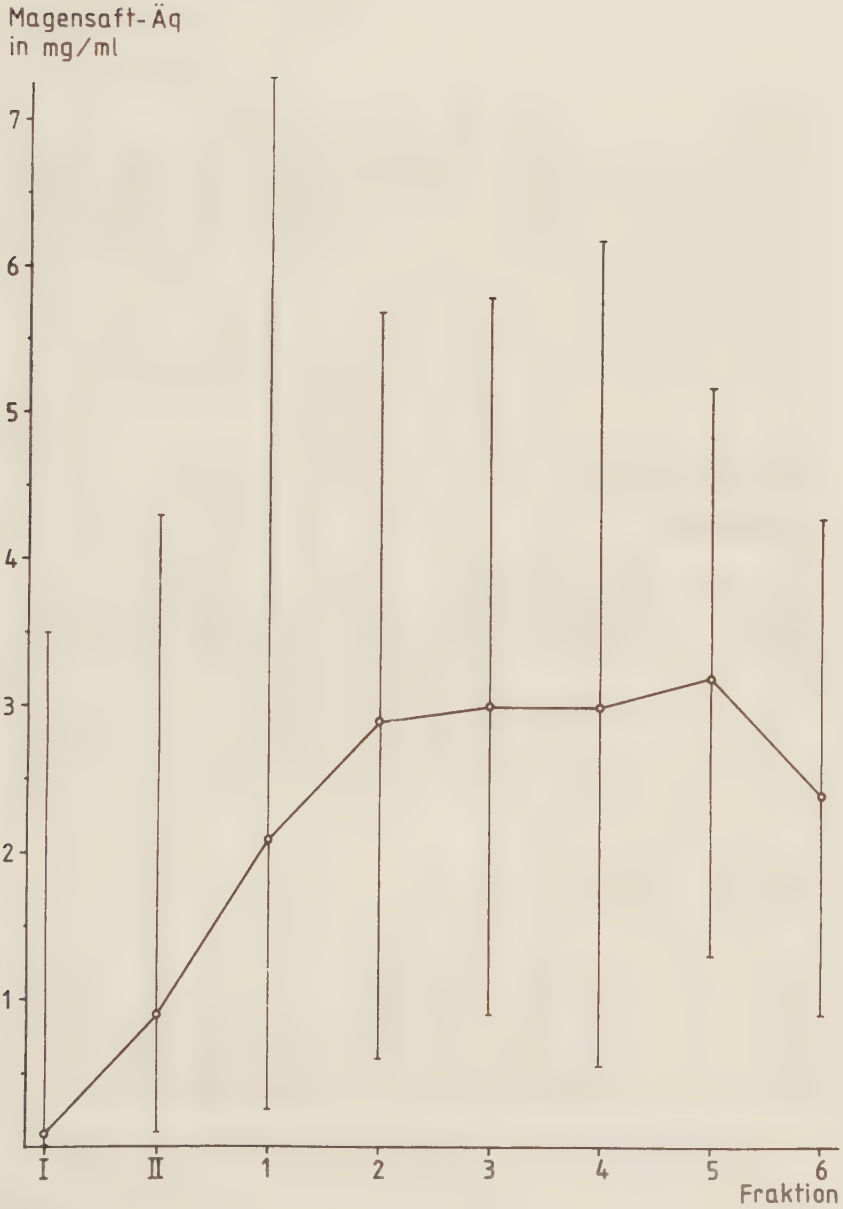


Abb. 22

Tabelle zu Abb. 20

KRILL	I	II	1	2	3	4	5	6	Aq
n	19	20	18	17	18	18	9	9	18
$\bar{x}$	0,12	1,59	2,99	4,03	3,90	3,78	3,90	2,56	0
min	0,06	0,51	0,68	1,71	1,59	1,59	1,28	0,61	
max	4,27	4,82	7,91	7,44	6,77	7,69	6,47	5,00	

Tabelle zu Abb. 21

LACTALBUMIN	I	II	1	2	3	4	5	6	Aq
n	18	18	17	17	18	18	9	9	18
$\bar{x}$	0,61	1,34	2,32	2,87	2,87	3,05	2,74	2,38	0
min	0,15	0,34	0,61	0,73	0,73	0,61	0,30	1,04	
max	3,35	4,21	6,40	5,67	5,67	6,40	4,94	3,72	

Tabelle zu Abb. 22

MAGENSAFT	I	II	1	2	3	4	5	6	Aq
n	17	15	19	16	17	17	9	9	18
$\bar{x}$	0,11	0,91	2,13	2,86	2,99	2,99	3,23	2,44	0
min	0,03	0,12	0,25	0,61	0,91	0,55	1,28	0,91	
max	3,48	4,33	7,32	5,67	5,79	6,16	5,18	4,27	

2. Folin-Reaktion

2.1. Ohne Enzym

Bereits in den Nüchternfraktionen kommt es zu einer zunehmenden Entstehung von aromatischen Spaltprodukten. Nach Stimulation erhöht sich die Abspaltung um das zwei- (Lactalbumin (Abb. 24)) bzw. dreifache (Krill (Abb. 23) und reiner Magensaft (Abb. 25)). Entsprechend zeigen die Kurven einen mehr oder minder steilen Anstieg zwischen Fraktion II und 1. Mit dem in Fraktion 2 erreichten Maximum von 6,34 Äq liegt der Krill deutlich über dem Lactalbumin mit 5,03 Äq und dem reinen Magensaft mit 4,78 Äq. Nach mäßigem Absinken in Fraktion 3 wird in Fraktion 5 ein zweites Maximum erreicht, das um 0,13 Äq (Krill), 0,32 Äq (Lactalbumin) und 0,12 Äq (reiner Magensaft) höher ist als das erste Maximum. In Fraktion 6 verzeichnen alle drei Kurven einen Abfall.

Die Streubreite der Werte, überwiegend nach oben extremer, zeigt nach Anstieg in Fraktion 1 einen auffallend großen Wert. Die geringste Streuung findet sich in Fraktion 5, als einzige Ausnahme nach unten mehr als nach oben.

Es läßt sich feststellen, daß die Minima während der gesamten 120 Minuten eine steigende Tendenz haben, die Maxima dagegen nur bis Fraktion 1, danach eher fallend.

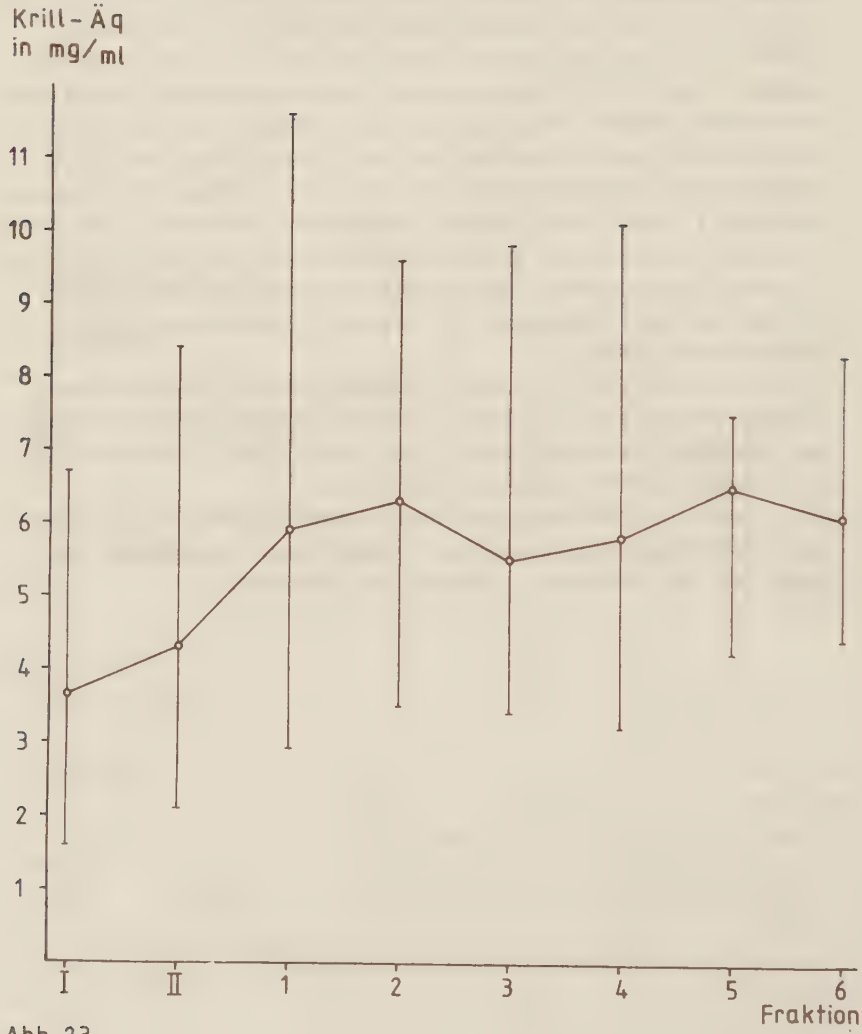


Abb. 23

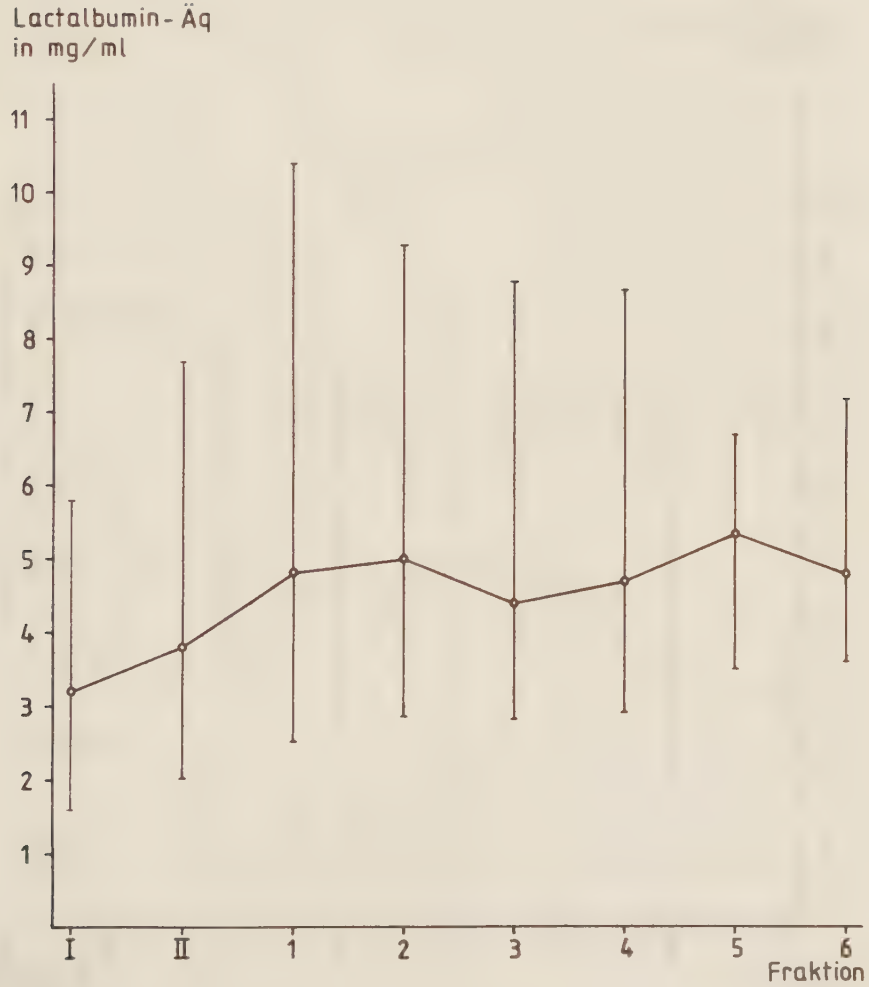


Abb. 24

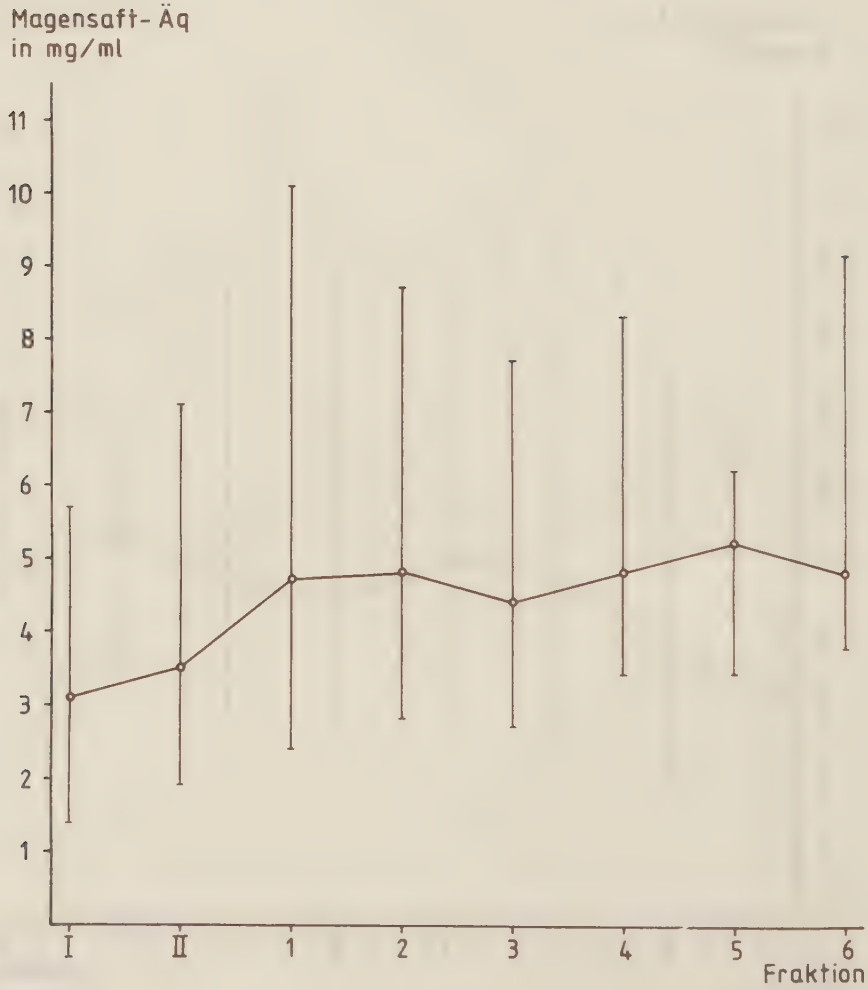


Abb. 25

Tabelle zu Abb. 23

KRILL	I	II	1	2	3	4	5	6	Aq
n	18	19	17	17	18	18	9	9	18
$\bar{x}$	3,65	4,31	5,88	6,34	5,46	5,76	6,47	6,10	0
min	1,62	2,10	2,86	3,46	3,38	3,17	4,18	4,43	
max	6,71	8,42	11,59	9,57	9,76	10,13	7,50	8,30	

Tabelle zu Abb. 24

LACTALBUMIN	I	II	1	2	3	4	5	6	Aq
n	18	18	17	17	17	18	9	9	18
$\bar{x}$	3,20	3,78	4,79	5,03	4,39	4,68	5,35	4,78	0
min	1,56	1,98	2,48	2,85	2,84	2,90	3,51	3,60	
max	5,79	7,69	10,43	9,33	8,78	8,72	6,71	7,20	

Tabelle zu Abb. 25

MAGENSAFT	I	II	1	2	3	4	5	6	Aq
n	18	17	17	16	17	17	9	9	18
$\bar{x}$	3,13	3,49	4,74	4,78	4,40	4,79	5,21	4,78	
min	1,42	1,89	2,44	2,81	2,74	3,42	3,42	2,75	
max	5,73	7,08	10,06	8,66	7,69	8,30	6,16	9,15	

2.2. Mit Enzym

In den Nüchternsekreten zeigen Krill (Abb. 26) und reiner Magensaft (Abb. 28) bereits einen Anstieg um 1,71 Äq (Krill) bzw. 0,91 Äq (reiner Magensaft), während Lactalbumin (Abb. 27) mit 2,87 Äq in Fraktion I von einem verhältnismäßig hohen Wert ausgehend nur um 0,18 Äq ansteigt. Nach Stimulation verdeutlichen alle drei Kurven eine weitere Erhöhung der Spaltproduktbildung um 4,69 Äq in Fraktion 2 (Krill), 3,84 Äq in Fraktion 4 (Lactalbumin) und 4,03 Äq in Fraktion 3 (reiner Magensaft). Der stärkste Anstieg erfolgt in allen Kurven zwischen Fraktion II und 1. Krill erreicht seinen höchsten Wert bereits in Fraktion 2 und fällt danach kontinuierlich ab. Lactalbumin zeigt in Fraktion 2 bis 4 nur geringfügig differierende Werte mit dem höchsten in Fraktion 4 und in Fraktion 5 und 6 einen nahezu linearen Abfall der Kurve. Die Kurve des reinen Magensaftes steigt von Fraktion 1 bis 3 mäßig weiter und fällt in Fraktion 4 bis 6 ebenso ab, wobei sie in Fraktion 5 und 6 über dem Lactalbumin liegt.

Eine quantitative Steigerung durch das Enzym tritt mit der Stimulation der Säuresekretion ein und erreicht das größte Ausmaß in Fraktion 2 bis 4. Dabei hebt sich der Krill mit seinem höchsten Wert (2,41 Äq) nicht sehr vom Lactalbumin (2,26 Äq) ab.

Die Streubreite zeigt vor allem in den ersten drei Fraktionen hohe Werte, danach wird sie geringer und bleibt relativ konstant. Bei allen Kurven ist in Fraktion 1 bis 4 die Streung nach oben und unten in etwa gleich.

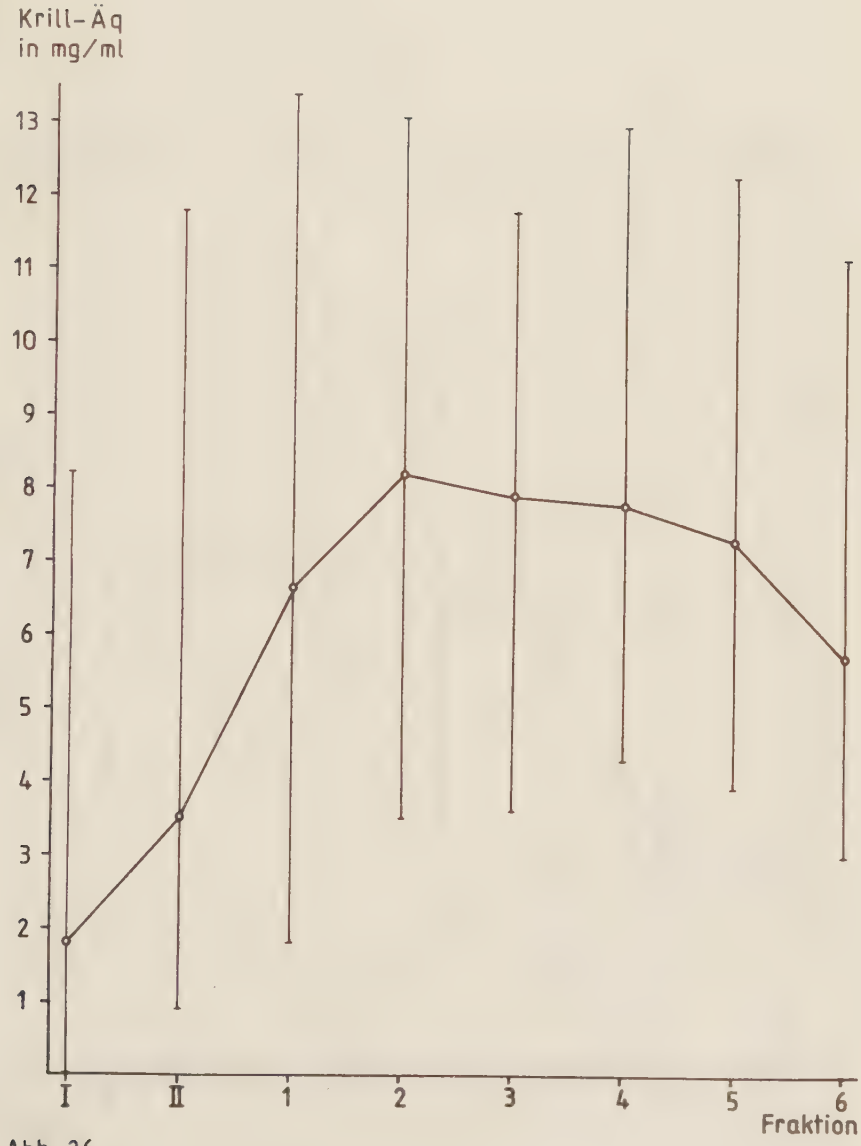
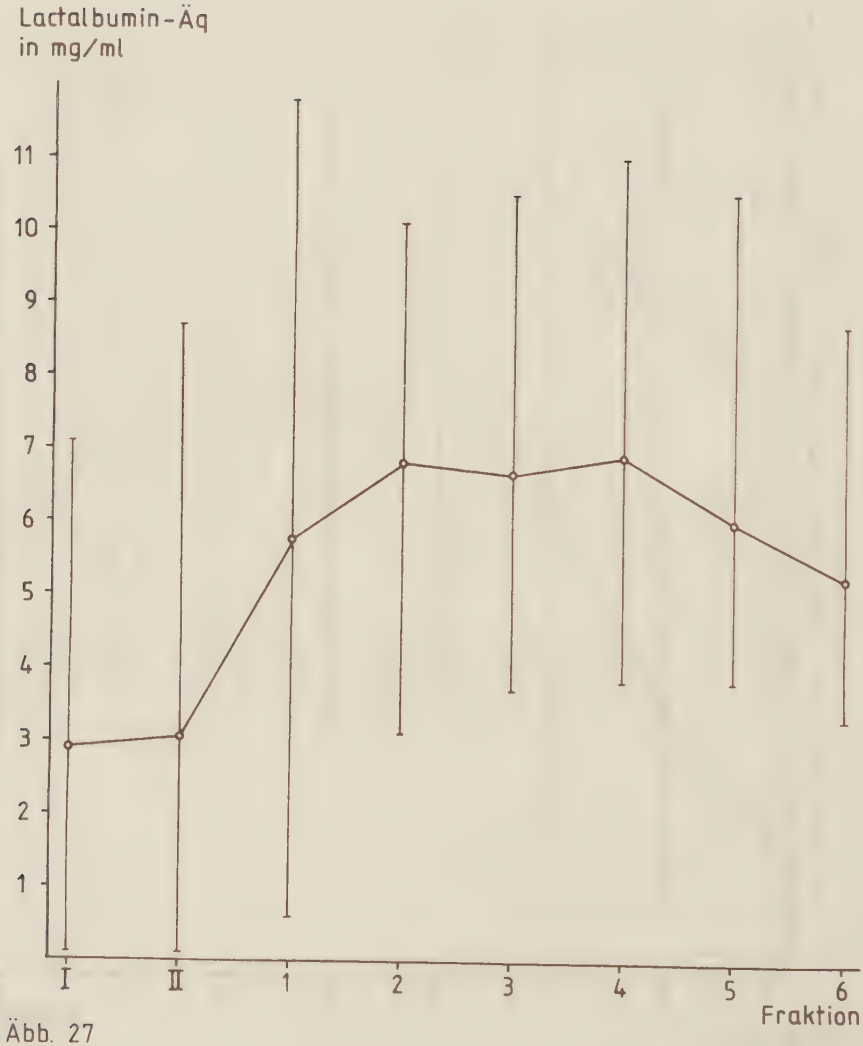


Abb. 26



Äbb. 27

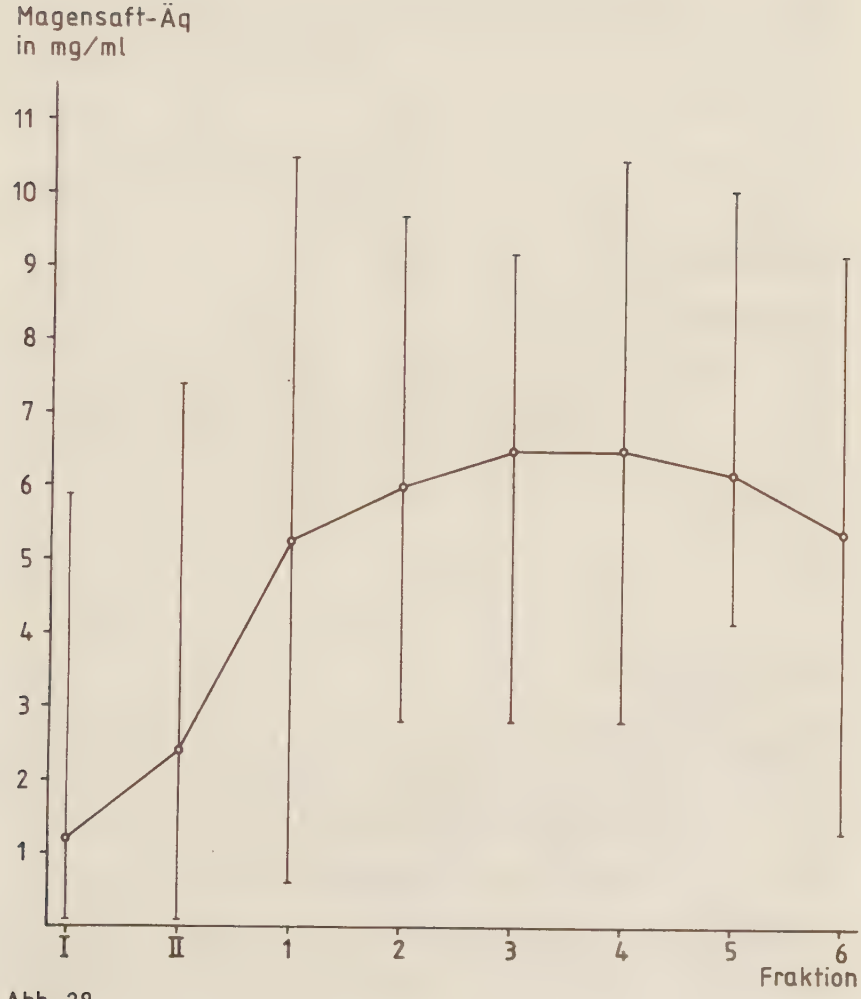


Abb. 28

Tabelle zu Abb. 26

KRILL	I	II	1	2	3	4	5	6	Aq
n	19	20	18	17	18	18	9	9	18
$\bar{x}$	1,77	3,48	6,65	8,17	7,87	7,81	7,32	5,73	0,79
min	0,04	0,91	1,88	3,47	3,60	4,27	3,90	2,99	
max	8,17	11,83	13,42	13,12	11,83	13,00	12,26	11,22	

Tabelle zu Abb. 27

LACTALBUMIN	I	II	1	2	3	4	5	6	Aq
n	18	18	17	17	18	18	9	9	18
$\bar{x}$	2,87	3,05	5,49	6,77	6,65	6,89	5,98	5,25	1,34
min	0,10	0,10	0,62	3,11	3,72	3,84	3,84	3,29	
max	7,08	8,72	11,83	10,13	10,49	10,98	10,49	8,72	

Tabelle zu Abb. 28

MAGENSAFT	I	II	1	2	3	4	5	6	Aq
n	17	15	15	16	17	17	9	8	18
$\bar{x}$	1,22	2,44	5,25	6,04	6,47	6,47	6,22	5,37	
min	0,09	0,10	0,61	2,81	2,81	2,81	4,15	1,34	
max	5,86	7,44	10,49	9,70	9,21	10,49	10,13	9,21	

C. Vergleich der Ergebnisse der Proteolyse in vitro und nach Schleimhautkontakt

1. Krill

Bei Vergleich anhand der Biuret-Reaktion zeigt sich in den Nüchternsekreten kein Unterschied, nach Stimulation der Säuresekretion findet man jedoch im Chymus mit Schleimhautkontakt einen um maximal 0,50 Äq niedrigeren Gehalt an biuretpositiven Peptiden als im Chymus ohne einen solchen.

Bei Zugabe des Enzyms weisen die Fraktionen I und II des Chymus mit Schleimhautkontakt um 0,61 Äq (I) bzw. 0,73 Äq (II) höhere Werte auf; nach Stimulation nehmen sie kontinuierlich bis Fraktion 5 zu. Dagegen wird im Chymus ohne Schleimhautkontakt das Maximum bereits in Fraktion 2 erreicht, wobei dieser Wert, ebenso wie die Werte in Fraktion 1 und 3, über dem entsprechenden des Chymus mit Schleimhautkontakt liegt, doch niedriger als der in Fraktion 5 erreichte ist.

Im Gegensatz zum Chymus ohne Schleimhautkontakt, in dem eine quantitative Umsatzsteigerung durch das Enzym nur in den Fraktionen 1 bis 5 und in geringerem Ausmaß (um durchschnittlich 0,94 Äq) möglich war, konnte im Chymus mit Schleimhautkontakt in allen Fraktionen außer I eine Zunahme erzielt werden, die in den Fraktionen 2 bis 6 zwischen 1,18 Äq und 1,92 Äq lag.

Hinsichtlich der Streuung fällt auf, daß bis auf zwei Ausnahmen (I, 5, ohne Enzym) bei fehlendem Schleimhautkontakt insgesamt größere Spannweiten in Erscheinung treten als bei vorhandenem, besonders offensichtlich in Fraktion 1. Dabei zeigt sich in der Mehrzahl der Fraktionen eine hinsichtlich des Mittelwertes nach oben größere Streubreite und zwar sowohl bei fehlendem als auch bei vorhandenem Schleimhautkontakt.

Vergleicht man die Folin-Reaktionen, so findet man im Chymus mit Schleimhautkontakt in den Nüchternsekreten eine gegenüber der Proteolyse in vitro um 2,25 Äq erhöhte Aromatenmenge, die auch nach Stimulation in Fraktion 1 noch um 0,59 Äq darüber

bleibt. Erst ab Fraktion 2 zeigt die Proteolyse in vitro eine größere Aromatenabspaltung. Dies ist dadurch bedingt, daß bei Schleimhautkontakt mit der erfolgten Stimulation die Werte abfallen, während sie bei fehlendem Schleimhautkontakt noch bis Fraktion 5 ansteigen.

Das zusätzliche Enzym bewirkt keine grundlegende Änderung. Bei der Proteolyse in vitro liegt der Gehalt an aromatischen Proteolyseprodukten bereits ab Fraktion 1 bis 5 in zunehmenden Maße über der des Chymus mit Schleimhautkontakt, wobei die Kurve im Gegensatz zu der des fehlenden Enzympräparates nur bis Fraktion 2 ansteigt, danach zunächst langsam abfällt, während sich bei vorhandenem Schleimhautkontakt bereits mit der Säurestimulation eine abfallende Tendenz äußert. Der Abstand ist mit 2,32 Äq in Fraktion 4 und 5 am größten.

Bei der Proteolyse in vitro ist eine Steigerung der Bildung aromatischer Abbauprodukte in den Fraktionen 1 bis 5 um Werte zwischen 0,77 Äq (1) und 2,41 Äq (3) zu beobachten, während bei vorausgegangener Proteolyse in vivo eine nennenswerte Erhöhung nicht statt findet.

Der Chymus mit Schleimhautkontakt zeigt in den Nüchternsekreten sowohl mit als auch ohne Enzymzusatz größere Streubreiten als der Chymus ohne Schleimhautkontakt; besonders große Unterschiede bestehen in Fraktion I. Während bei Enzymzusatz dies auch nach Stimulation der Fall bleibt (wobei in Fraktion 1 der Unterschied gering ist), kommt es ohne Enzymzugabe bei fehlendem Schleimhautkontakt in Fraktion 1, 3 und 4 zu einem sehr viel (1) bzw. gering (3, 4) höheren Wert. Die übrigen Fraktionen zeigen das beschriebene Verhalten. Die Streubreite des Chymus ohne Schleimhautkontakt ist im Gegensatz zu vorhandenem nach oben größer, was bei Enzymzusatz nicht mehr so deutlich hervortritt, da auch bei vorhandenem Schleimhautkontakt eine nach oben extensivere Streuung vorkommt.

2. Lactalbumin

Betrachtet man die Ergebnisse der Biuret-Reaktion, so sieht man bei fehlendem Schleimhautkontakt in Fraktion I einen um 0,09 Äq niedrigeren Wert als bei vorhandenem; ab Fraktion II liegen die Werte jedoch höher, wobei der Unterschied mit 0,38 Äq in Fraktion 3 und 0,56 Äq in Fraktion 5 am größten ist.

Bei Enzymzusatz liegen die Werte in den Fraktionen I bis 1 in kleiner werdenden Abständen unter den Werten des Chymus mit Schleimhautkontakt, ebenso in Fraktion 3, 5 und 6; nur in Fraktion 2 und 4 liegen sie um 0,37 Äq und 0,18 Äq darüber. Sowohl hinsichtlich der Größenordnung der Werte als auch des Verlaufs der Proteolyse zeigt sich kein deutlicher Unterschied zwischen fehlendem und vorhandenem Schleimhautkontakt.

Eine Umsatzerhöhung durch das Enzym ist jedoch beim Chymus mit Schleimhautkontakt von Fraktion II bis 6 und in größerem Umfang (zwischen 0,37 Äq (II) und 1,37 Äq (3)) möglich, im Gegensatz zum Chymus ohne Schleimhautkontakt, in dem erst nach Stimulation eine Zunahme von maximal 0,95 Äq (4) erfolgt.

Die Spannweite ist sowohl mit als auch ohne Enzym bei fehlendem Schleimhautkontakt größer als bei vorhandenem und zeigt verschiedenes Verhalten. Bei fehlendem Schleimhautkontakt nimmt sie bis Fraktion 1 auf ein Maximum zu, bei vorhandenem ausgehend von einem großen Wert in Fraktion I bis 1 ab.

Die Folin-Reaktionen zeigen bei fehlendem Schleimhautkontakt ab Fraktion 2 höhere Werte, von 0,07 Äq (2) auf 1,09 Äq (5) ansteigend und 0,28 Äq in Fraktion 6 abfallend. In den ersten drei Fraktionen (I, II, 1) weist der Chymus nach der Proteolyse in vivo um 1,58 Äq (I), 1,62 Äq (II) und 0,67 Äq (1) höhere Werte auf, entsprechend dem Anstieg der Kurve bis Fraktion 5 bei fehlendem Schleimhautkontakt und dem Abfall der in - vivo - Kurve ab Fraktion 1.

Bei Zufügen des Enzympräparates kommt es in den Fraktionen I und II der Proteolyse in vivo zu gegenüber der in vitro um 1,58 Äq (I) bzw. 2,81 Äq (II) höheren Werten; nach Stimula-

tion stimmen sie in Fraktion 1 überein. In den weiteren Fraktionen zeigt der Chymus ohne Schleimhautkontakt um durchschnittlich 1,39 Äq (0,37 bis 2,07 Äq) höhere Werte, da die Kurve der Proteolyse ohne Schleimhautkontakt weiter ansteigt, die der mit Schleimhautkontakt aber abfällt (Ausnahme: Fraktion 6, in der die Kurve erneut einen Anstieg verzeichnet).

Bei fehlendem Schleimhautkontakt ist eine quantitative Steigerung der Spaltproduktbildung erst nach Stimulation zu erkennen, aber in erheblich größerem Umfang (vor allem in Fraktion 2 (1,74 Äq), Fraktion 3 (2,26 Äq) und Fraktion 4 (2,21 Äq)) als bei vorhandenem Schleimhautkontakt, bei dem es zwar schon in Fraktion II zu einer Erhöhung um 0,46 Äq kommt, nach Stimulation aber zunächst ein Rückgang erfolgt (0,03 Äq in Fraktion 1) und danach nur ein Anstieg auf maximal 1,12 Äq (Fraktion 3) zu verfolgen ist.

Bezüglich der Streuung zeigt sich das gleiche Verhalten sowohl wie beim Krill als auch wie bei der Biuret-Reaktion: bei fehlendem Schleimhautkontakt nimmt die Spannweite bis Fraktion 1 zu, bei vorhandenem von einem Extremwert in Fraktion I bis 1 ab, wobei die Werte bei vorhandenem Schleimhautkontakt überwiegend größer sind. Bei Enzymzusatz wird dies aufgrund der insgesamt starken Streuung nicht so deutlich sichtbar. Während bei fehlendem Schleimhautkontakt die Streuung nach oben extremere Ausmaße erreicht, ist sie bei vorhandenem nach oben und unten relativ ausgewogen.

3. Magensaft

Es wird der in - vivo - Verdauung der bei der fraktionierten Magenausheberung verabreichten Eiweiß - Antacidum - Lösung die proteolytische Aktivität des reinen Magensaftes gegenüber gestellt.

Die Ergebnisse der Biuret-Reaktion lassen im reinen Magensaft in allen Fraktionen (ausgenommen Fraktion 6) um durchschnittlich 0,30 Äq (0,10 Äq (I) bis 0,58 Äq (5)) höhere Werte als im Chymus erkennen.

Bei Enzymzusatz besteht in den Nüchternfraktionen kein Unterschied, nach Stimulation liegen die Werte des reinen Magensaftes um durchschnittlich 0,61 Äq über denen des Chymus (Ausnahme: Fraktion 6).

Die quantitative Steigerung bewegt sich für reinen Magensaft und Chymus in etwa der gleichen Größenordnung, doch erfolgt sie für den Chymus nur in den Fraktionen 3 bis 6 (um durchschnittlich 0,87 Äq mit dem Maximum von 1,16 Äq in Fraktion 4), während bei reinem Magensaft eine Zunahme ab Fraktion 1 zu verzeichnen ist, die, abgesehen von den 0,03 Äq in Fraktion 1, durchschnittlich 0,90 Äq mit dem Maximum von 1,08 Äq in Fraktion 3 beträgt.

Die Streubreiten sind im reinen Magensaft insgesamt größer als im Chymus, vor allem nach oben und nehmen von Fraktion I bis 1 zu, während sie beim Chymus, allerdings nur bis Fraktion II, abnehmen. Durch die Zugabe des Enzyms kommt es im reinen Magensaft zu einer enormen Vergrößerung der Spannweite, im Chymus dagegen nur zu einer diskreten.

Die Folin-Reaktionen lassen in den ersten drei Fraktionen im Chymus einen gegenüber reinem Magensaft um 1,44 Äq (I), 2,09 Äq (II) und 0,39 Äq (1) höheren Gehalt an aromatischen Spaltprodukten erkennen, während sich in den folgenden Fraktionen ein in zunehmenden Maße niedrigerer Anteil (um maximal 0,84 Äq (Fraktion 4) bzw. 0,88 Äq (Fraktion 5)) findet.

Bei Enzymzusatz liegen die Werte des Chymus zwar nur in den ersten zwei Fraktionen über denen des reinen Magensaftes, doch mit 2,93 Äq (I) und 2,26 Äq (II) besonders in Fraktion I erheblich mehr. Mit Einsetzen der Säuresekretion übersteigen die Werte des reinen Magensaftes jedoch die des Chymus um durchschnittlich 1,59 Äq (0,19 Äq (Fraktion 1) bis 2,14 Äq (Fraktion 4)).

Dabei ist im reinen Magensaft eine quantitative Zunahme von durchschnittlich 1,19 Äq (maximal 2,07 Äq in Fraktion 3) in den Fraktionen 1 bis 6 zu erzielen, im Chymus dagegen so gut wie gar keine (0,19 Äq in Fraktion 3 und 0,38 Äq in Fraktion 4).

Die Streubreite zeigt im reinen Magensaft einen auffallend hohen Wert in Fraktion 1. In allen Fraktionen bis auf Fraktion 5 ergibt sich eine bezüglich der Lage des Mittelwertes nach oben deutlich stärkere Vergrößerung der Streubreite. Dagegen streuen die Ergebnisse im Chymus nur in den Nüchternfraktionen erheblich, nach Stimulation nimmt die Streubreite ab und zeigt in den Fraktionen 1 bis 3 ein nach oben und unten relativ gleichmäßiges Ausmaß. Das zusätzliche Enzym bewirkt im Chymus eine erheblich stärkere Zunahme der Streuung als im reinen Magensaft und zwar in allen Fraktionen außer Fraktion 4.

D. Proteolyseverlauf im Chymus mit und ohne Schleimhautkontakt bei Erhöhung der Eiweißkonzentration

1. Biuret-Reaktion

1.1. Krill

1.1.1. Mit Schleimhautkontakt

Der Chymus nach Schleimhautkontakt (Abb. 29) zeigt in den Fraktionen I, II und 1 sowohl bei Erhöhung der Krillkonzentration auf 0,5 % als auch auf 1 % eine Verringerung an biuretpositiven Spaltprodukten. Erst in Fraktion 2 kommt es gegenüber der 0,05 prozentigen Ausgangseiweißlösung zu einer vermehrten Abspaltung, die bei der 0,5 prozentigen Krillösung mit 0,51 Äq stärker ist als bei der 1 prozentigen mit 0,25 Äq und sich im weiteren Proteolyseverlauf auf 1,25 Äq vergrößert, da der abrupte Abfall der Biuretkonzentration in Fraktion 3 der Ausgangskrillösung nicht in dem Maße vorhanden ist. Dagegen weist der 1 prozentige Krillchymus eine kontinuierliche Abnahme auf.

Durch Enzymzusatz (Abb. 30) kann in allen Fraktionen der 0,5 prozentigen Krillösung die Spaltproduktentstehung gesteigert werden. Demgegenüber kommt es in dem 1 prozentigen Krill zu einer geringeren Steigerung, in Fraktion 4 und 5 lassen sich sogar weniger biuretpositive Peptide nachweisen als in der 0,05 prozentigen Krillösung.

1.1.2. Ohne Schleimhautkontakt

Bei der Proteolyse in vitro (Abb. 31) kommt es bei Erhöhung der Krillkonzentration auf 0,5 % bereits in den Nüchternfraktionen zu einem Anstieg der biuretpositiven Spaltprodukte, die mit Einsetzen der Säuresekretion eine Zunahme von maximal 1,12 Äq in Fraktion 5 zeigen. Die weitere Erhöhung auf 1 % bringt demgegenüber nur noch eine Zunahme um maximal 0,24 Äq in Fraktion 2.

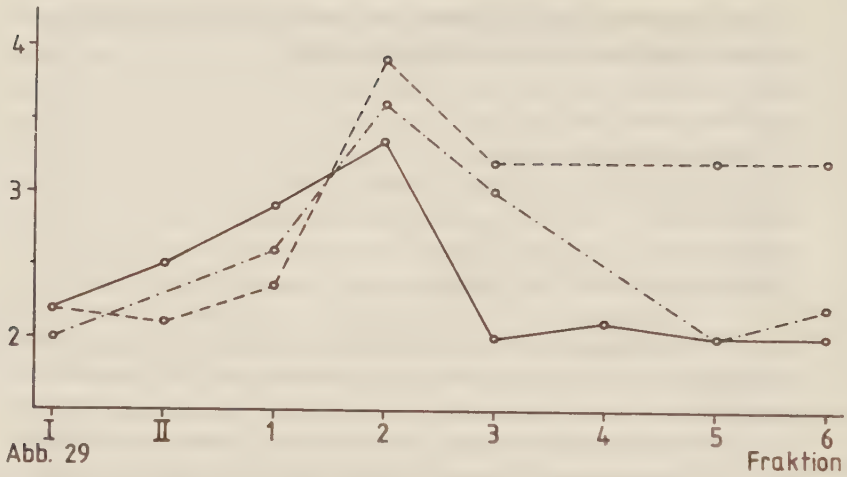

Krill-Äq
in mg/ml
4
3
2
I
II
1
2
3
4
5
6
Fraktion

Abb. 29

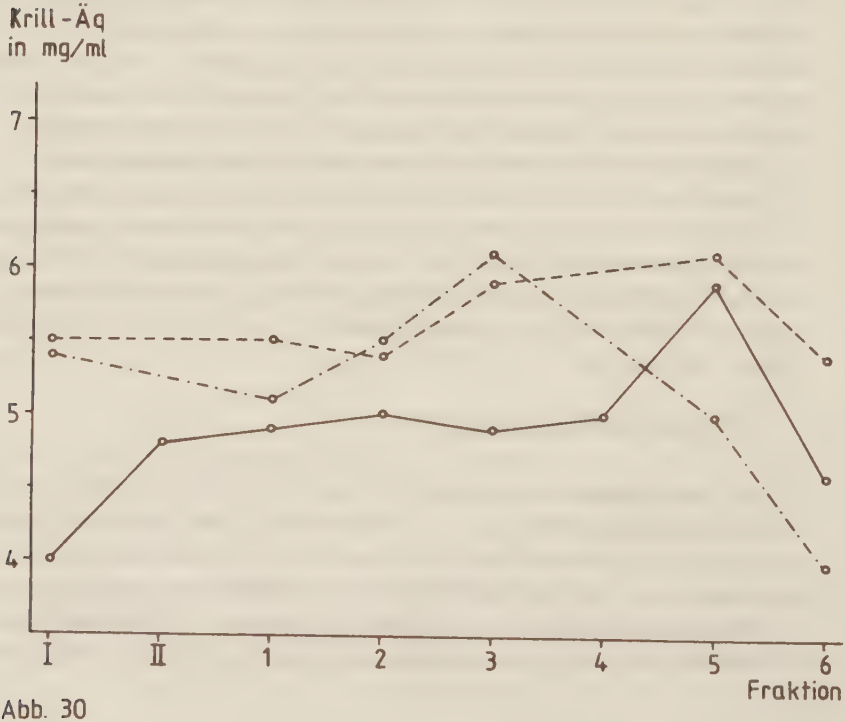

Krill-Äq
in mg/ml
7
6
5
4
I
II
1
2
3
4
5
6
Fraktion

Abb. 30

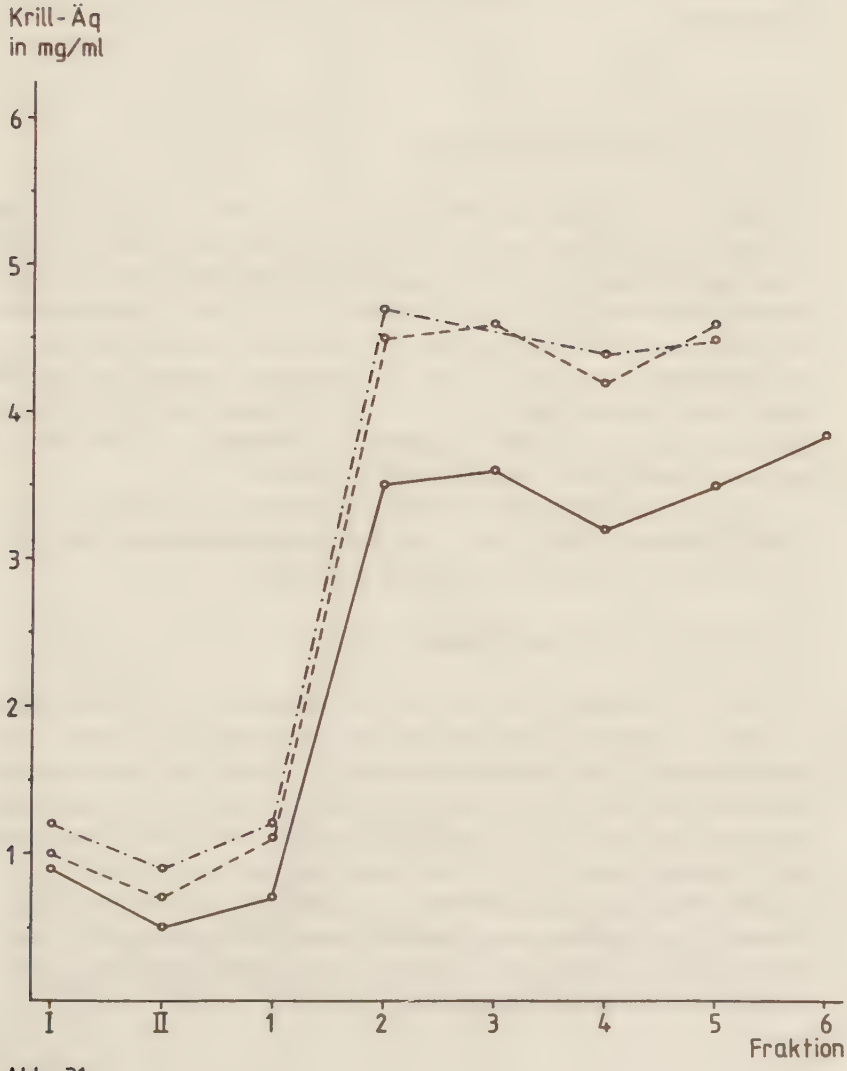


Abb. 31

Bei Enzymzusatz (Abb. 32) findet man in den Nüchternfraktionen zunächst eine Abnahme, nach Stimulation der Sekretion in dem 0,5 prozentigen Krill eine unterschiedlich starke Zunahme gegenüber der Ausgangskonzentration, während sich in dem 1 prozentigen Krill demgegenüber der Gehalt an Abbauprodukten vermindert.

1.2. Lactalbumin

1.2.1. Mit Schleimhautkontakt

Bei der Proteolyse in vivo (Abb. 33) sieht man in den Fraktionen I, II,und 1 einen verminderten Gehalt an biuretpositiven Peptiden und zwar in der 0,5 prozentigen Eiweißsuspension mit durchschnittlich 0,47 Äq ausgeprägter als in der 1 prozentigen mit 0,32 Äq. Mit Absinken des pH - Wertes steigt jedoch die Spaltproduktbildung an, in dem 1 prozentigen Chymus rascher und noch etwas stärker als in dem 0,5 prozentigen, der als höchsten Zuwachs 0,67 Äq erreicht. Lediglich in Fraktion 6 liegt der 1 prozentige Chymus unter dem 0,5 prozentigen.

Die zusätzliche Gabe von Enzym zum Chymus mit erhöhter Lactalbuminkonzentration (Abb. 34) hat keinen nennenswerten Einfluß auf die nachweisbare Spaltproduktmenge.

1.2.2. Ohne Schleimhautkontakt

Bei der Verdauung von 0,5 und 1 prozentigen Lactalbuminchymus in vitro (Abb. 35) besteht in den Fraktionen I, II,und 1 kein nennenswerter Unterschied bezüglich der Menge der Peptidabspaltung. In Fraktion 2 ergibt sich jedoch in der 1 prozentigen Lactalbuminlösung mit einer relativen Zunahme von 1,83 Äq gegenüber der Ausgangskonzentration eine erheblich stärkere Bildung von großmolekularen Abbauprodukten, die auch in den weiteren Fraktionen in nur gering verminderten Ausmaß erhalten bleibt. Die 0,5 prozentige Lösung weist mit durchschnittlich 0,39 Äq eine sehr viel geringere Zunahme auf.

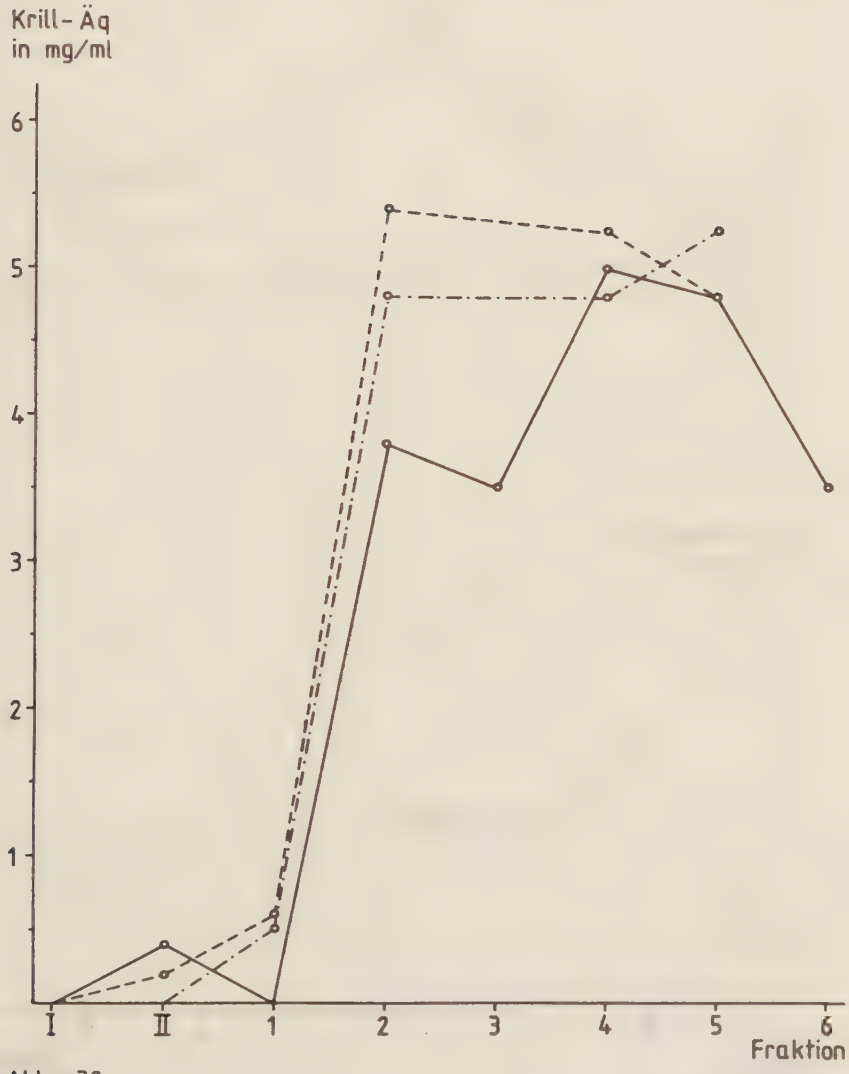


Abb. 32

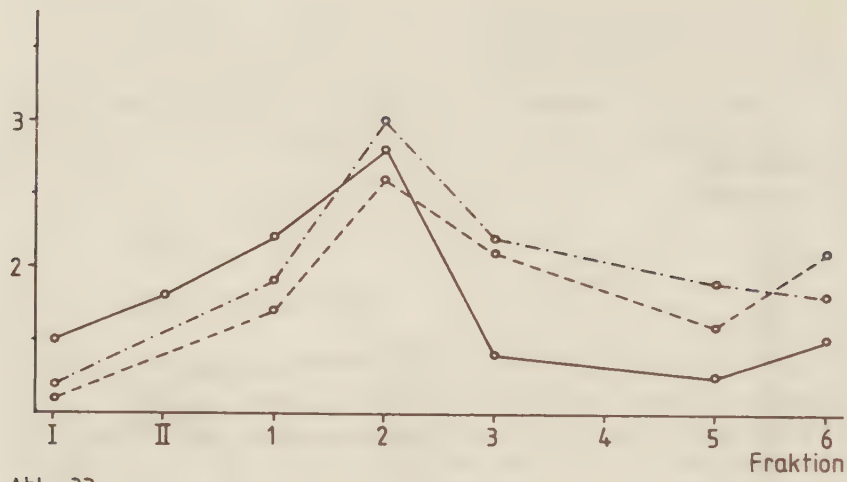

Lactalbumin-Äq
in mg/ml
3
2
I
II
1
2
3
4
5
6
Fraktion

Abb. 33

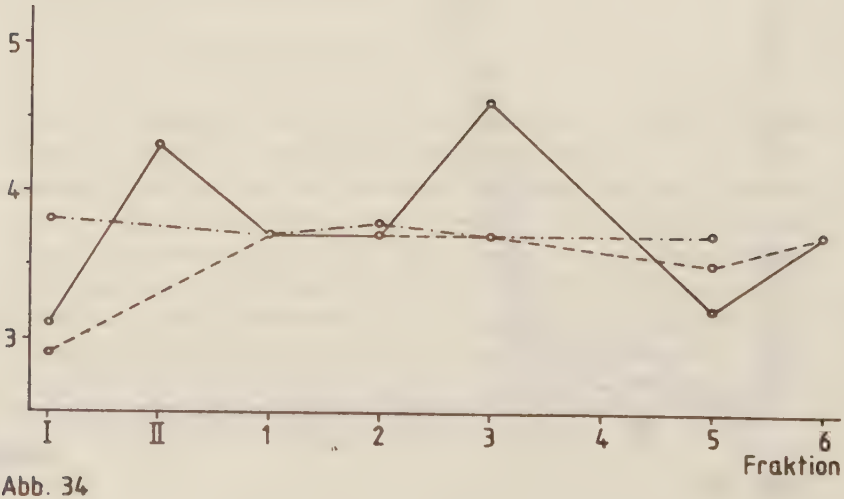

Lactalbumin-Äq
in mg/ml
5
4
3
I
II
1
2
3
4
5
6
Fraktion

Abb. 34

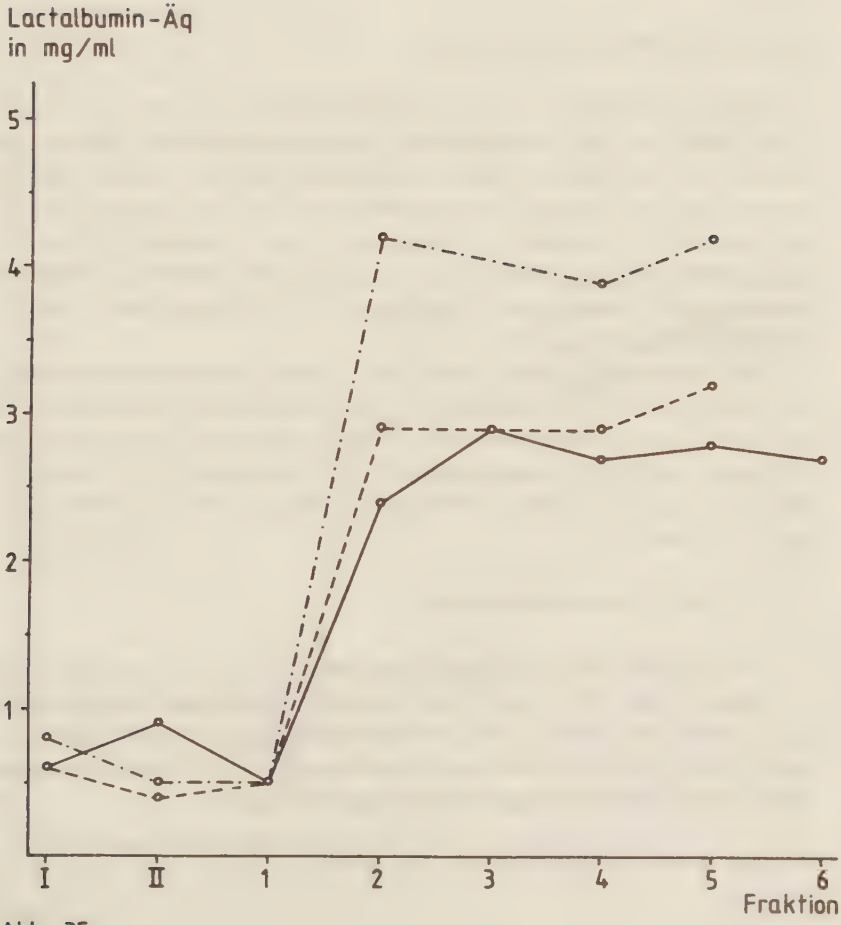


Abb. 35

Die Zugabe von Enzym (Abb. 36) bewirkt weder bei der 0,5 noch bei der 1 prozentigen Lactalbuminsuspension eine eindeutige Erhöhung der biuretpositiven Spaltprodukte im Vergleich zu der 0,05 prozentigen.

2. Folin-Reaktion

2.1. Krill

2.1.1. Mit Schleimhautkontakt

Bei der Proteolyse nach Schleimhautkontakt (Abb. 37) läßt sich sowohl in den Nüchternfraktionen als auch nach Sekretionsreiz in der 0,5 prozentigen Krillsuspension ein starkes Ansteigen der folinpositiven Spaltprodukte um 3,54 Äq in Fraktion 3 und 4,03 Äq in Fraktion 5 nachweisen. Die 1 prozentige Krillösung zeigt zwar gegenüber der Ausgangslösung ebenfalls eine Zunahme, doch liegt diese in nahezu allen Fraktionen weit unter der 0,05 prozentigen.

Der Zusatz von Enzym (Abb. 38) führt in allen Fraktionen zu einem deutlichen Absinken der folinpositiven Substrate. Dies ist beim 0,5 prozentigen Krill mit durchschnittlich 0,5 Äq ausgeprägter als beim 1 prozentigen, bei dem es nur in Fraktion 5 und 6 zu einem gegenüber dem 0,5 prozentigen Krill stärkeren Abfall kommt.

2.1.2. Ohne Schleimhautkontakt

Die Bildung aromatischer Abbauprodukte ist bei der Proteolyse in vitro (Abb. 39) durch Anstieg der Eiweißkonzentration auf 0,5 % deutlich erhöht, nach Säurestimulation im Durchschnitt um 1,61 Äq. Durch Konzentrationserhöhung auf 1 % kann demgegenüber keine weitere Zunahme mehr erzielt werden.

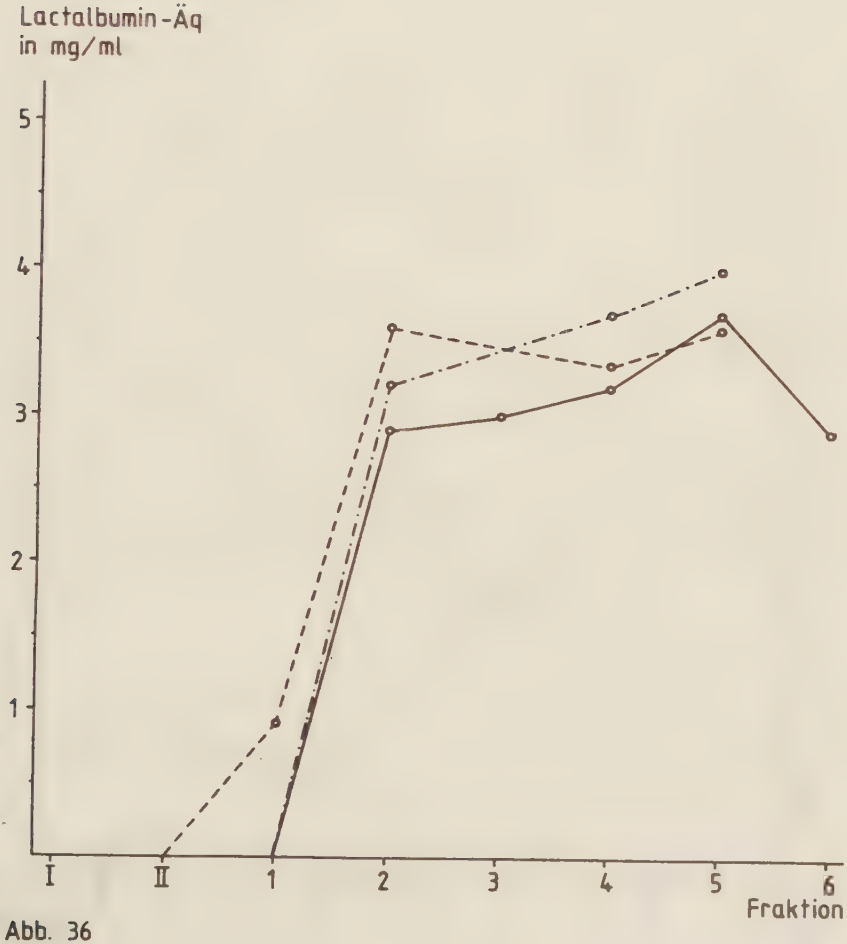


Abb. 36

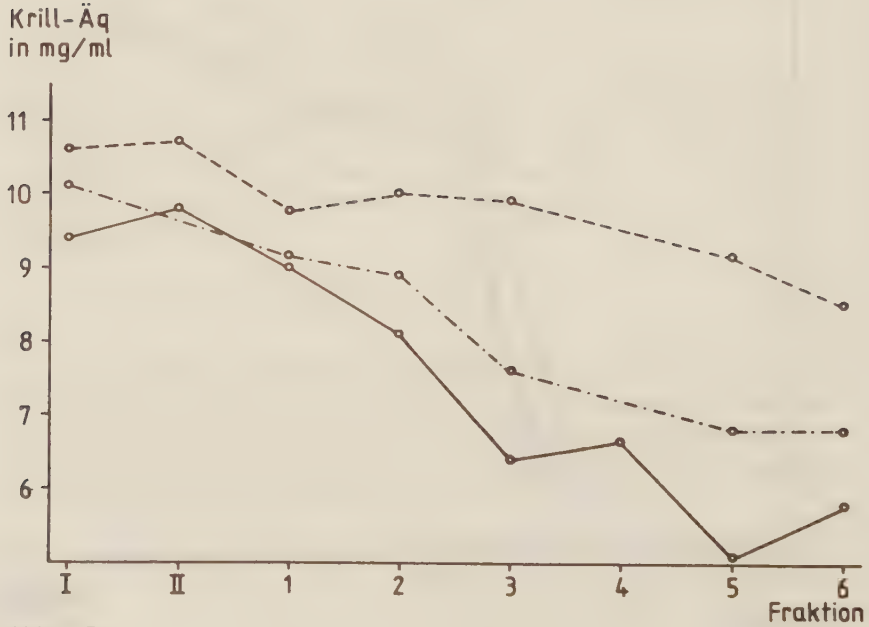


Abb. 37

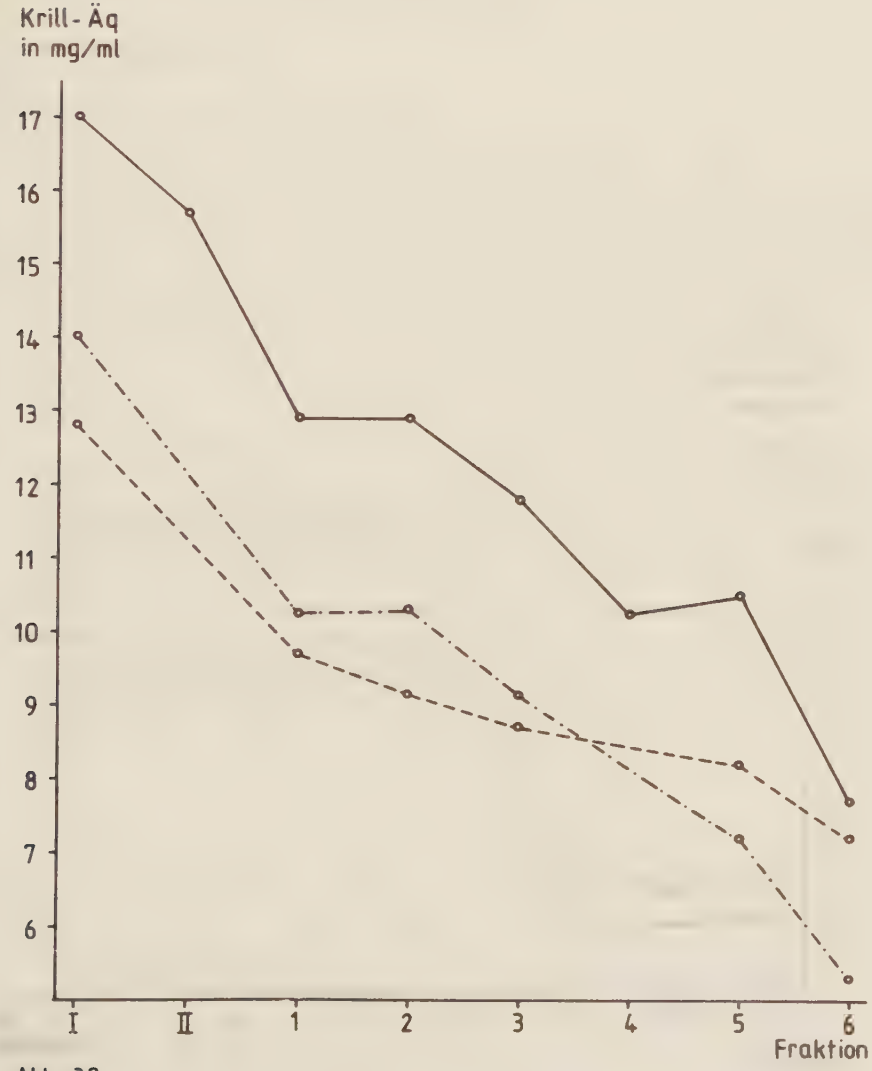

Krill-Äq
in mg/ml
17
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
I
II
1
2
3
4
5
6
Fraktion

Abb. 38

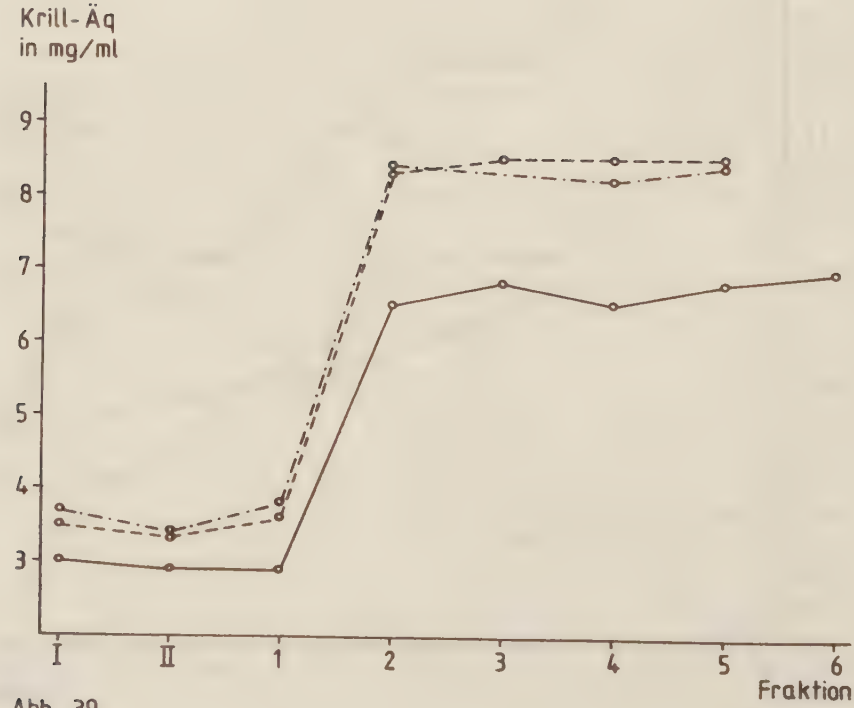


Abb. 39

Durch Enzymzusatz (Abb. 40) kommt es mit Einsetzen der Säuresekretion in der 0,5 prozentigen Krillösung zu einer Erhöhung der Aromatenmenge um durchschnittlich 0,27 Äq, in der 1 prozentigen zusätzlich noch um weitere 0,21 Äq im Vergleich zur 0,05 prozentigen Ausgangskrillösung.

2.1. Lactalbumin

2.1.1. Mit Schleimhautkontakt

Im Chymus nach Schleimhautkontakt (Abb. 41) bleibt die Konzentrationserhöhung in den Fraktionen I, II und 1 ohne beachtenswerte Wirkung. Erst ab Fraktion 2 kommt es zu einer Zunahme an kleinmolekularen Spaltprodukten, die bei der 1 prozentigen Lactalbuminsuspension noch um durchschnittlich 0,47 Äq höher ist als bei der 0,5 prozentigen mit 1,74 Äq, mit Ausnahme von Fraktion 6, in der die 0,5 prozentige Lösung den größeren Anstieg aufweist.

Bei Enzymzugabe (Abb. 42) zeigt die 0,5 prozentige Lactalbuminlösung in Fraktion I, II und 1 keine bis nur geringe Steigerung, dagegen die 1 prozentige eine Zunahme an folinpositiven Spaltprodukten, wobei der Anstieg in Fraktion 1 um 0,36 Äq durch den bei der Ausgangskonzentration stärkeren Abfall der Abbauproduktmenge bedingt ist. Im weiteren Verlauf ist bei der 1 prozentigen Suspension bis auf Fraktion 3 eine mehr oder weniger starke Zunahme zu verzeichnen. Umgekehrt findet man bei der 0,5 prozentigen bis auf Fraktion 5 eine mehr oder weniger starke Abnahme.

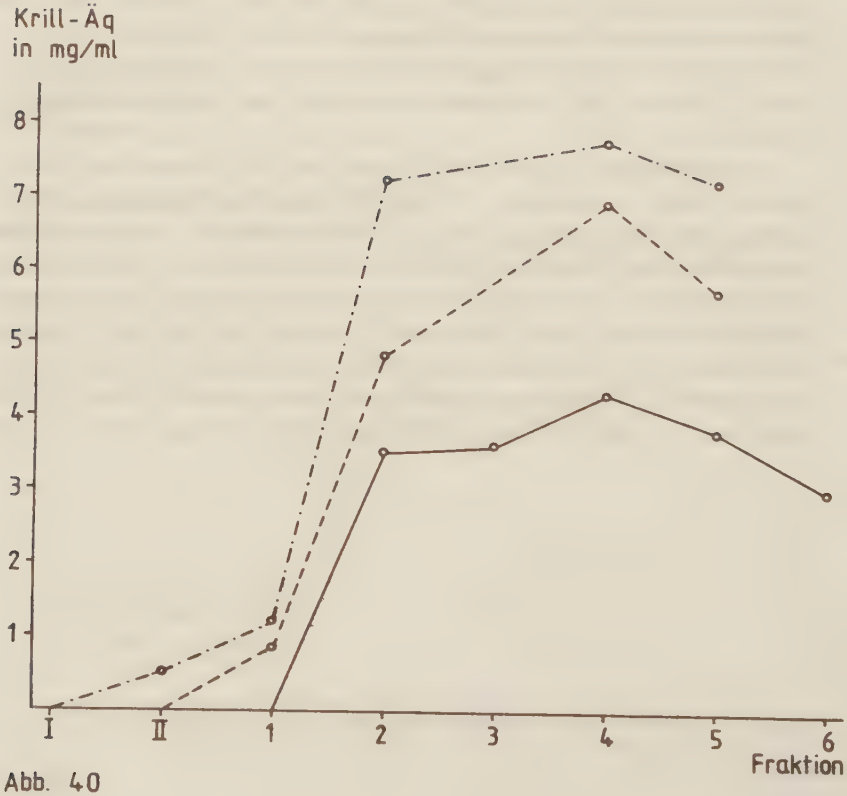


Abb. 40

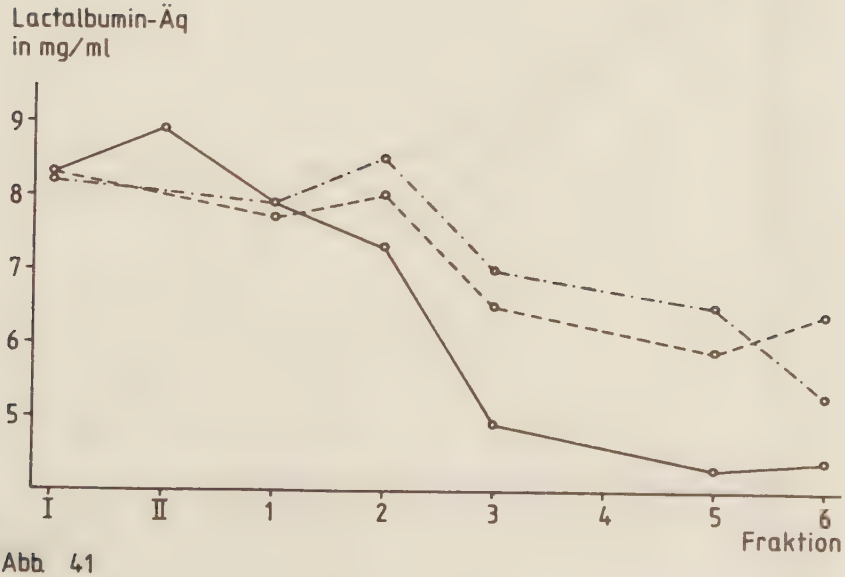


Abb. 41

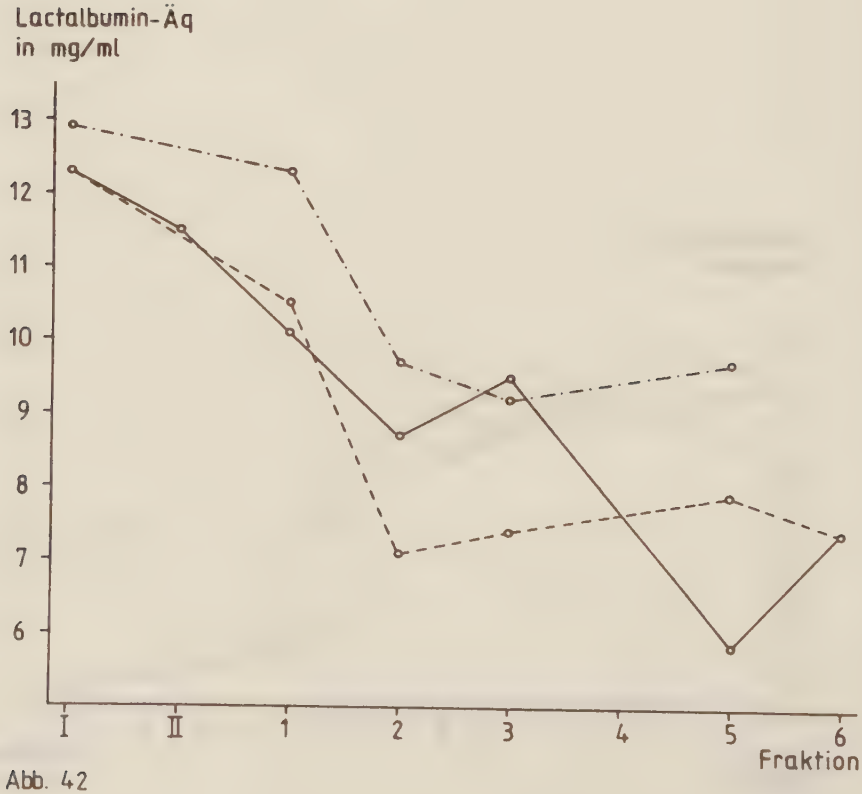


Abb. 42

2.1.2. Ohne Schleimhautkontakt

Bei der Proteolyse ohne Schleimhautkontakt (Abb. 43) findet sich bei Konzentrationszunahme in den Nüchternfraktionen keine wesentliche Änderung der Spaltproduktbildung. Nach Säuresekretion kann man in allen Fraktionen eine erhöhte Menge an aromatischen Verbindungen nachweisen, bei der 0,5 prozentigen Lactalbuminlösung durchschnittlich 0,60 Äq mehr, bei der 1 prozentigen annähernd das doppelte mehr als bei der Ausgangslösung.

Die Zugabe von Enzym (Abb. 44) bewirkt bei dem 0,5 prozentigen Lactalbumin erst nach Stimulation eine Zunahme. Dabei wird der in Fraktion 2 erreichte maximale Wert auch im weiteren Verlauf beibehalten, so daß sich der effektive Zuwachs an aromatischen Spaltprodukten gegenüber der Ausgangslösung verringert. Durch Erhöhung der Konzentration auf 1 % läßt sich nur in Fraktion 4 und 5 noch ein zusätzlicher Anstieg um 0,1 Äq erzielen.

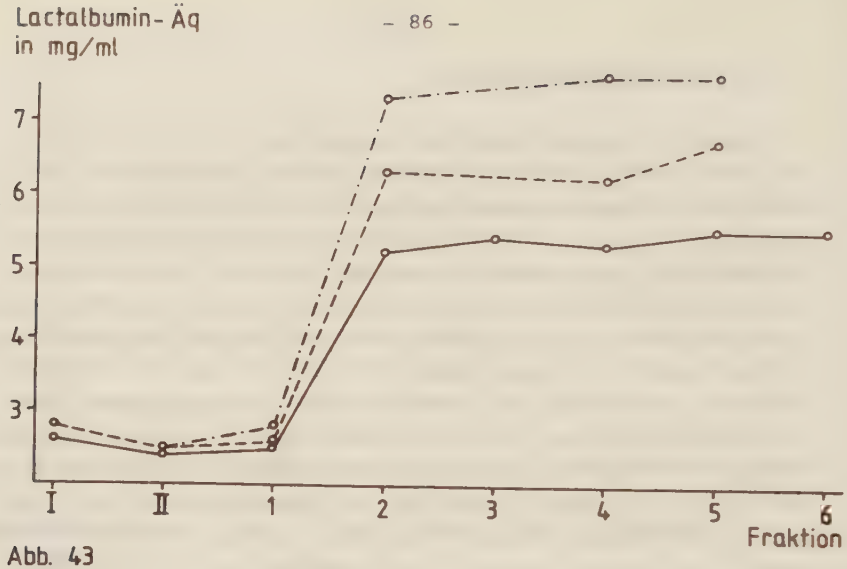

Lactalbumin- Äq
in mg/ml
7
6
5
4
3
I
II
1
2
3
4
5
6
Fraktion

Abb. 43

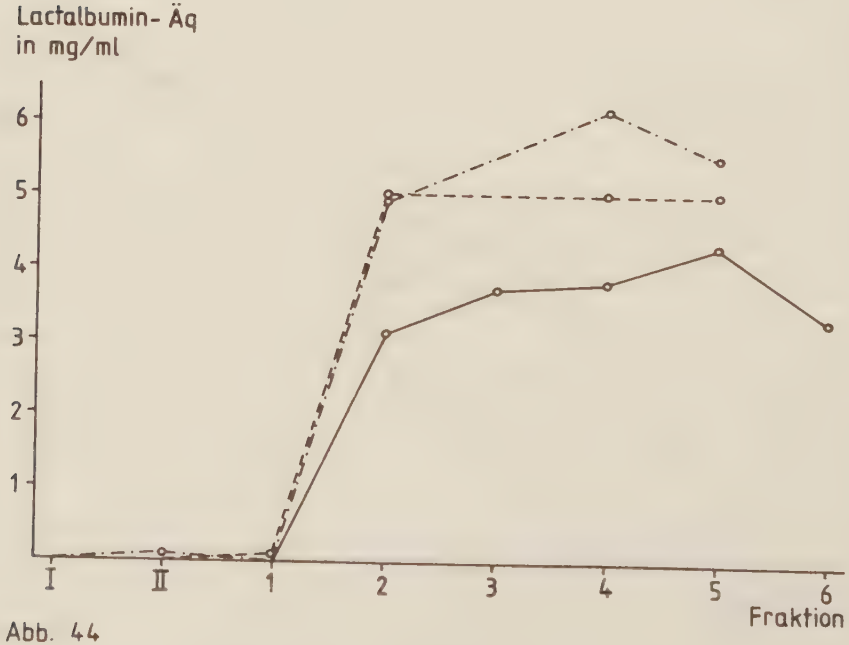

Lactalbumin- Äq
in mg/ml
6
5
4
3
2
1
I
II
1
2
3
4
5
6
Fraktion

Abb. 44

E. Zusammenfassung der Ergebnisse

1) Sowohl Krill- als auch Lactalbuminchymus zeigen nach Schleimhautkontakt bei abfallenden pH - Werten einen gegenüber der Proteolyse in vitro verminderten Gehalt an biuretpositiven und vor allem an folinpositiven Spaltprodukten.
2) Durch Zugabe von Enzym kann die Bildung sowohl von großmolekularen Peptiden als auch von aromatischen Spaltprodukten aus Krill und Lactalbumin gesteigert werden.
3) Auch in reinem Magensaft lassen sich mit der Biuret- und Folin-Reaktion Proteolyseabbauprodukte nachweisen, die bei Enzymzusatz noch zunehmen.
4) Quantitativ finden sich im Krillchymus mehr Spaltprodukte als im Lactalbuminchymus.
5) Erhöhung der Krill- und Lactalbuminkonzentration auf 0,5 % und 1 % führt nicht in dem gleichen Maße zu einer Zunahme an Spaltprodukten, auch nicht bei Zugabe von Enzym.

VI. DISKUSSION

A. Diskussion des Untersuchungsverfahrens

In der vorliegenden Arbeit wurde der Nachweis der Bildung und Resorption von Eiweißspaltprodukten im Magen versucht. Zu diesem Zwecke wurde ein Eiweiß - Antacidum - Gemisch vor der fraktionierten Ausheberung in den Magen eingebracht und die Proteolyse von Eiweiß durch diesen Magensaft mit der Proteolyse durch Magensaft ohne den erwähnten Zusatz verglichen.

Dabei ist zu beachten, daß durch die in den Magen eingebrachte Lösung und vorhandene oder entstehende Spaltprodukte Interaktionen mit Säuresekretion und Enzymaktivität in unbekannten Ausmaß von statten gehen, die bei der rein in vitro angesetzten Proteolyse wegfallen.

Die Eiweißverdauung wurde durch die Bestimmung der entstehenden Spaltprodukte erfaßt. Als Extraktionsmittel wurde 96-prozentiger Äthylalkohol gewählt, in den niedermolekulare Peptide mit einer Kettenlänge bis sechs Kohlenstoffatomen bevorzugt eingehen (47).

Der Nachweis der Spaltprodukte erfolgte mittels der Biuret- und Folin-Ciocalteu-Methode.

Die Biuret-Reaktion beruht auf der Komplexbildung eines Kupfer-II-Ions mit vier Peptid-N-Atomen unter alkalischen Bedingungen. Die gespaltenen Peptidbindungen werden photometrisch anhand der Extinktionsabnahme bestimmt. Die Farbintensität ist dabei der Zahl der Peptidbindungen in einem weiten Meßbereich direkt proportional. Erfaßt werden Proteine, Polypeptide und Peptide mit mindestens zwei Peptidbindungen (62).

Bei der Methode von Folin-Ciocalteu laufen zwei verschiedene Reaktionen gleichzeitig ab: die Biuret-Reaktion und die Reduktion von Phosphor-Molybdänsäure und Phosphor-Wolframsäure durch die aromatischen Aminosäuren Tryptophan und Tyrosin. Die Methode ist 100 mal empfindlicher als die Biuret-Methode, doch relativ unspezifisch. Außer den genannten Aminosäuren ergeben Proteine, Peptide, Harnsäure, Guanin, Xanthin, Phenole, Gluthation

und andere reduzierende Stoffe eine positive Reaktion (61).

Der großen Störanfälligkeit der Methode wurde dadurch entgegengewirkt, daß die einzelnen Schritte bei den Ansätzen immer genau gleich durchgeführt wurden. Dennoch konnten zufällige Fehler nicht ganz ausgeschaltet werden, was die zum Teil sehr große Streuung der Werte mitbedingt.

Das starke Reduktionsvermögen von frischen menschlichen Magensaft (8), bedingt durch seinen physiologischen Gehalt an Harnsäure und Gluthation (aus zerfallenen Erythrozyten) würde die hohen Werte der Folin-Ciocalteu-Reaktion erklären. Dementsprechend stammen die Extremwerte aus dem Magensaft eines Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie, die sich durch erhöhten Nukleinsäureabbau und vermehrte Nukleinsäureabbauprodukte (Xanthin, Harnsäure) auszeichnet.

Berücksichtigt werden muß auch eine Veränderung der Extinktion durch eine Färbung des Magensaftes durch Galle- und Blutbeimengungen. Ebenso ist wahrscheinlich der hohe Leerwert des Enzymzusatzes durch seine Farbe und dadurch mögliche Wechselwirkungen mit verursacht.

Der bei der Messung der Extinktion durch die Küvetten bedingte Fehler ist vernachläßigbar gering.

Wesentlichen Einfluß auf die Höhe der Mittelwerte hat die Tatsache, daß nicht immer Magensaft gewonnen werden konnte bzw. der gewonnene Magensaft nicht für alle Untersuchungen ausreichte. Ferner muß beachtet werden, daß gerade der Mittelwert von Extremwerten stark beeinflußt wird.

B. Diskussion der Ergebnisse

Wie bereits erläutert, kommt es sowohl im Sekretionsverlauf in den einzelnen Fraktionen als auch hinsichtlich eines fehlenden oder vorhandenen Schleimhautkontaktes zu einer unterschiedlichen Bildung von groß- und kleinmolekularen Spaltprodukten.

Betrachtet man dazu die jeweiligen pH - Werte, wird die bei vielen Autoren beschriebene Abhängigkeit der gastralen Proteolyse von der Säurekonzentration deutlich.

Die vorliegenden Ergebnisse können bestätigen, daß es mit Absinken des pH in den sauren Bereich zu einer vermehrten Freisetzung an biuretpositiven Peptiden kommt, während aromatische Spaltprodukte bevorzugt im schwach sauren Bereich entstehen.

Daß bereits im Nüchternmagensaft eine Proteolyse mit Bildung von groß- und kleinmolekularen Spaltprodukten stattfindet, spricht einmal für das von TAYLOR (73) u. a. geforderte Vorhandensein eines im schwach sauren bis neutralen Milieu aktiven Pepsin, oder aber für einen duodenalen Rückfluß, der auch im anaciden Magen eine gute Proteolyse gewährleisten soll (44).

Untersucht man die Biuretkonzentration bei Kontakt von Krillchymus mit der Magenschleimhaut, so läßt die gegenüber der Proteolyse ohne Schleimhautkontakt erniedrigte Menge biuretpositiver Spaltprodukte die Vermutung zu, daß ein Teil im Magen zurückbehalten wurde, möglicherweise durch Einbau in Strukturen des Magenschleim, oder bereits ins Duodenum entleert wurde. Das gleiche gilt auch für Lactalbumin. Die durch Hinzufügen eines Enzympräparates zum Krillchymus mit Schleimhautkontakt bewirkte Zunahme der biuretpositiven Verbindungen erweckt zunächst den Verdacht, daß es durch das zusätzliche Enzym zu einer Andauung von Magensaftbestandteilen gekommen ist. Da sich jedoch für Lactalbumin kein deutlicher Unterschied zwischen Proteolyse in vivo und in vitro nachweisen läßt und laut PIPER (58) die Biuret-Reaktion durch Verdauung von Magensaftbestandteilen nicht beeinflußt wird, muß der im Krillchymus gewonnene Biuretwert für Spaltprodukte krillspezifisch sein. Das heißt also, daß im Gegensatz zum Lactalbumin durch genügendes Enzymangebot eine zusätzliche Abspaltung großmolekularer Peptide möglich ist.

Bei Betrachtung der folinpositiven Spaltprodukte im Krill- bzw. Lactalbuminchymus kann man folgende Aussagen treffen:

Mit der Magennüchternsekretion wurden sowohl im Krill- wie auch im Lactalbuminchymus mit Schleimhautkontakt mehr Spaltprodukte gefunden als im Chymus ohne einen solchen. Dies läßt sich darauf zurückführen, daß aus dem vor der ersten ausgehobenen Magensaftportion zugeführten Eiweiß bereits aromatische Peptide abgespalten wurden, die aufgrund des zu hohen pH jedoch nicht in die Magenschleimhaut diffundieren können und somit die hohen

Nüchternwerte bedingen. Erst mit abfallenden pH erfolgt Diffusion.

Somit findet man für den Krillchymus eine vollständige "Entleerung" bezüglich abspaltbarer aromatischer Verbindungen nach Verweilen an der Magenschleimhaut, für den Lactalbuminchymus ein Abfallen der Folinkonzentration der Spaltprodukte nach Schleimhautkontakt. Ohne Schleimhautkontakt kommt es dagegen zu einem Anstieg der aromatischen Abbauprodukte durchschnittlich für Krill wie auch für Lactalbumin.

Bewertet man diese Befunde, ergeben sich deutliche Hinweise für eine stattgehabte Aufnahme aromatischer Spaltprodukte bei Kontakt mit der Magenschleimhaut, welche für Krilleiweiß bei gleicher Konzentration anders ist als für Lactalbumin.

Auch die Streuung der einzelnen Werte deutet auf eine Resorption durch die Magenschleimhaut. Sowohl im Krill- als auch im Lactalbuminchymus mit Schleimhautkontakt wird unmittelbar nach Stimulation der Säuresekretion die in den Nüchternfraktionen vorhandene ausgeprägte Streuung deutlich verringert, während sich bei fehlendem Schleimhautkontakt genau umgekehrtes Verhalten zeigt. Entsprechend der großen Variabilität von Enzymmuster (53) und Säuresekretion kommt es bei Proteolyse in vitro unmittelbar nach Sekretionsreiz zu einer sehr unterschiedlichen Freisetzung an Spaltprodukten. Die sehr viel geringere Schwankungsbreite nach Schleimhautkontakt läßt vermuten, daß es über eine Resorption tyrosin- und tryptophanhaltiger kleinmolekularer Peptide, die bei geringer Säuresekretion unmittelbar nach Einbringen von Eiweiß in den Magen abgespalten werden, zu einer zusätzlichen Stimulierung der Säuresekretion gekommen ist und somit bei den Probanden nahezu gleichzeitig der für die Proteolyse optimale pH - Wert erreicht wurde.

Als Ergänzung der getroffenen Feststellungen seien die Ergebnisse mit reinem Magensaft angeführt. Substrat der Verdauung im "leeren" Magen ist hauptsächlich Serumalbumin, aber auch andere Plasma- und Zellproteine, so daß stets ein gewisser Prozentsatz an Peptiden und Aminosäuren im Magensaft nachweisbar ist.

Im Vergleich zum Chymus weist der reine Magensaft sowohl

nüchtern als auch nach Stimulation eine erhöhte Biuretkonzentration auf. Bezüglich der Folinkonzentration zeigt sich mit Einsetzen der Sekretion eine Zunahme aromatischer Verbindungen, im Chymus dagegen ein Absinken.

Diese Ergebnisse beweisen, daß Nahrungseiweiß offenbar adsorptiv Spaltprodukte der Proteolyse anlagert, so daß sie nicht im Alkoholüberstand nach Fällung nachzuweisen sind. Das vorhandene unlösliche Chymuseiweiß verhindert offenbar auch den durch Enzymzusatz erzielten Zuwachs löslicher Spaltprodukte, welcher im reinen Magensaft nachweisbar ist, im Chymus dagegen nicht.

Die Untersuchung der Proteolyse bei Verwendung höher konzentrierter Krill- und Lactalbuminlösungen läßt folgendes erkennen: Bezüglich der Biuretkonzentration bei Erhöhung der Eiweißkonzentration auf 0,5 % für Krill eine deutliche Zunahme an Spaltprodukten, für Lactalbumin weniger deutlich; bei Erhöhung der Eiweißkonzentration auf 1 % für Krill keine weitere Zunahme an Spaltprodukten, für Lactalbumin erst jetzt deutlicher Anstieg. Bezüglich der Folinkonzentration bei Erhöhung der Eiweißmenge auf 0,5 % und 1 % für Krill wie für Lactalbumin gleiches Verhalten der aromatischen Spaltprodukte wie die biuretpositiven.

Diese Befunde zeigen, daß - wie auch bei PIPER (56) und SPRINGER (69) beschrieben - eine Erhöhung der Eiweißkonzentration nicht in demselben Maße auch zu einer gesteigerten Spaltproduktbildung führt, auch nicht bei zusätzlicher Gabe von Enzym. Hohe Eiweißkonzentrationen können sogar ein limitierender Faktor sein, einmal durch Verbrauch von Enzym bzw. Hemmung durch die entstehenden Spaltprodukte, zum anderen infolge Bildung unlöslicher Eiweiße durch Adsorption. Zudem werden auch hier proteinspezifische Unterschiede sichtbar.

C. Wertigkeit der gewonnenen Aussage, ihre praktischen Nutzungsmöglichkeiten

Aufgrund der Untersuchung wird deutlich:

1) Aussagen über eine proteolytische Aktivität von Magensaft sind substratabhängig.
2) Es besteht ein erheblicher Unterschied bezüglich der Spaltproduktnachweismöglichkeiten, wenn Chymus in vitro bereitet und untersucht wird bzw. wenn nach Kontakt mit Magenschleimhaut quantitative Messungen vorgenommen werden.
3) Die Ergebnisse zeigen eindeutig, daß substratunabhängig das unlösliche Nahrungseiweiß pH abhängig adsorptive Bedeutung für die gebildeten Spaltprodukte hat und folinpositive Spaltprodukte bei Kontakt mit Magenschleimhaut bevorzugt dem löslichen Anteil des Chymus entzogen werden.

VII. ALLGEMEINE ZUSAMMENFASSUNG

Mit Magensaftproben aus fraktionierten Magensaftanalysen von 30 Patienten wurde mit Hilfe der Biuret- und Folin-Ciocalteu-Methode eine vergleichende Untersuchung der Proteolyse von Nahrungseiweiß mit und ohne Schleimhautkontakt durchgeführt und den Ergebnissen mit reinen Magensaft gegenüber gestellt.

Dabei zeigte sich, daß nach entsprechender Eingabe zweier verschiedener Nahrungsproteine (Krill und Lactalbumin) auf eine resorbierende Eigenschaft der Magenschleimhaut für Proteolyseabbauprodukte geschlossen werden kann.

Ferner wurde deutlich, daß die Magenschleimhaut offenbar verschiedene Mengen an Spaltprodukten aufnimmt, je nach Art des verwendeten Eiweißes.

Auch konnte nachgewiesen werden, daß die Proteolysegeschwindigkeit durch zugegebene Enzympräparate eiweißunterschiedlich gesteigert werden kann.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDERSSON, S., CHANG, D., FOLKERS, K., ROSELL, S.: Inhibition Of Gastric Acid Secretion In Dogs By Neurotensin Life Sciences 19, 1976, 367-370

2. ANICHKOV, S.V., GRECHISHKIN, L.L.: Influence Of Catecholamines On Pepsinogen Production Arch. int. Pharmacodyn. 180, 1969, 281-288

3. ASHBY, D.B., HIMAL, H.S.: Comparison Of The Effect Of Different Forms Of A Test Meal On Gastric Acid And Gastrin Secretion Am. J. of Gastroenterology 63, 1975, 321-323

4. AURES, D., HAKANSON, R.: Amine Formation In Polypeptide - Producing Endocrine Cells Of The Digestive Tract Eur. J. of Pharmacology 3, 1968, 316-321

5. BADURSKI, J., ZWIERZ, K., BOGDANIKOWA, B.: Proteolytic Activity Of Human Gastric Juice Act. Med. Acad. Scient. Hung. 31, 1974, 91-94

6. BICKEL, A.: Über den Einfluß von Eiweißabbauprodukten auf die Magensekretion Arch. f. Verdauungskrankheiten 46, 1929, 70-80

7. BOCKUS, H.L., SAUNDERS, W.B.: The Esophagus And Stomach aus: Gastroenterology Vol. I, Ed.: Bockus - Saunders Company, Philadelphia/London 1949,178-197

8. BRAMSTEDT, F.: Neue Untersuchungen zur proteolytischen Leistung des Magensaftes Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 197, 1950, 537-542

9. BRAMSTEDT, F.: Zur vergleichenden Biochemie der Eiweißverdauung des Magens unter besonderer Berücksichtigung des Kathepsins
Med. Hab.-Schrift, Hamburg 1952

10. BRAMSTEDT, F.: Die Proteolyse im anaziden Magen
Die Medizinische Welt 20, 1953 I, 675-678

11. BRASSINNE, A.: Gastric Clearance Of Serum Albumin In Normal Man And In Certain Gastroduodenal Disorders
Gut 15, 1974, 194-199

12. BUCHS, S., FREUDENBERG, E.: Die Rolle des Kathepsins bei der Eiweißverdauung
aus: Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde, N.F. Bd. 2, 1951, 544-562

13. BUCHS, S.: Die proteolytischen Fermente des Magens
aus: Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde, N.F. Bd. 2, 1970, 159-233

14. BUCHS, S.: Das Problem der Eiweißspaltung im Magen nach der Entdeckung der neuen Pepsine
Dtsch. Med. Wschr. 96, 1971 I, 511-517

15. BUCHS, S.: Die neuen Pepsine bei Mensch und Tier
Ärztl. Forsch. 26, 1972, 1-16

16. BUCHS, S.: Das ungelöste Problem der Eiweißspaltung im Magen
Dtsch. Med. Wschr. 98, 1973, 1372-1376

17. BUCHS, S.: Wozu sezerniert die Magenschleimhaut Pepsine und Salzsäure ?
Dtsch. Med. Wschr. 99, 1974, 332-338

18. DAVENPORT, H.W.: Physiologie der Verdauung
F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart/ New York 1971, 109-158

19. DEMLING, L.: Die Steuerung der Verdauung durch gastrointestinale Hormone und ihre therapeutische Beeinflußung
Münch. Med. Wschr. 108, 1966, 8-13

20. DEMLING, L., CLASSEN, M.: Einfluß gastrointestinaler Hormone auf Säuresekretion und Schleimhautdurchblutung des menschlichen Magens
aus: Modern Gastroenterology, Ed.: O. Gregor, O. Riedl, Schattauer Verlag, Stuttgart 1969, 99-102

21. DETERMANN, H., JAWOREK, D., KOTITSCHKE, R., WALCH, A.: Die Produkte der autolytischen Zersetzung von Pepsin
Hoppe - Seyler' s Zeitschrift Physiolog. Chemie 350, 1969, 379- - 388

22. DUNZENDORFER, U.: Klinische Bedeutung der Aminosäuren im Magensaft
Münch. Med. Wschr. 118, 1976, 1495-1496

23. FRUTON, J.S., BERGMANN, M., ANSLOW, W.P.: The Specifity Of Pepsin
J. Biol. Chem. 127, 1939, 627

24. GILLESPIE, I.E.: Influence Of Antral PH On Gastric Acid Secretion In Man
Gastroenterology 37, 1959, 164-168

25. GLASS, G.B.J., CODE, C.F.: Gastrone, Endogenous Inhibitor Of Gastric Secretion
Progress in Gastroenterology, Vol. I, 1968, 221-247

26. GLASS, G.B.J.: Proteins In Gastric Secretion
aus: The Physiology Of Gastric Secretion, Ed.: L.S. Semb, J. Myren, Universitets Forlaget Williams &

Wilkins, Company Baltimore, 1968, 456-477

27. GORSHKOV, V.A.: Acid - Formation Function Of The Stomach And Intragastral Proteolysis Klin. Med. 53 (Mosk.), 1975, 112--115

28. GREGORY, R.A.: The Intestinal Phase aus: The Physiology Of Gastric Secretion, Ed.: L.S. Semb, J.Myren, Universitets Forlaget Williams & Wilkins, Company Baltimore, 1968, 257-264

29. GROSSMANN, M.I.: The Gastric Phase Of Gastric Secretion aus: The Physiology Of Gastric Secretion, Ed.: L.S. Semb, J. Myren, Universitets Forlaget Williams & Wilkins, Company Baltimore, 1968, 249-256

30. HAKANSON, R., LILJA, B., OWMAN, CH., THUNELL, S.: Changes In Gastric Secretion Induced By Certain Amines, Amine Precursors And Related Enzyme Inhibitors Eur. J. of Pharmacol. 1, 1967, 425-433

31. HAKANSON, R.: Histamine, Arylethylamines And Polypeptide Hormones In Paracrine Cells Of Gastric Mucosa aus: Subcellular Organization And Function In Endocrine Tissues, Ed.: H. Heller, K. Lederis, Cambridge University Press, 1971, 707-726

32. HAKANSON, R., LARSSON, L.-I., LIEDBERG, G., SUNDLER, F.: The Histamine - Storing Enterochromaffin - Like Cells Of The Rat Stomach aus: Chromaffin, Enterochromaffin And Related Cells, Ed.: R.E. Coup-

land, T. Fujita, Elsevier Scient. Publ. Company Amsterdam - Oxford - New York, 1976, 243-263

33. HOROWITZ, M.I., HOLLANDER, F.: Serum Proteins In Anacid Gastric Mucinous Secretions
J. of Biol. Chem. 236, 1961, 770-773

34. HEIDER, H., RAUSCH, F.: Der Einfluß eines Aminosäuregemisches auf die Magen- und die Pankreassekretion
Arzneim. Forschung 7, 1968, 877-880

35. HENNING, N., KINZLMEIER, H., KIMBEL, K.H.: Die H-Ionenkonzentration im Magen während der Verdauung
Gastroenterologia 81, 1954, 284-292

36. IVY, A.C., JAVOIS, A.J.: Contributions To The Physiology Of Gastric Secretion
Quaterly J. of Experimental Physiology 15, 1925, 583-620

37. JACOBSON, E.D.: The Circulation Of The Stomach
Gastroenterology 48, 1965, 85-109

38. JOHNSON, L.R.: Gastrointestinal Hormones And Their Functions
Ann. Rev. Physiol. 39, 1977, 135-158

39. KITSCHENBERG, B.: Verdaulichkeit von Nahrungseiweiß verschiedener Herkunft durch menschlichen Magensaft
Diss. Würzburg, 1972

40. KONTUREK, S.J.: Gastric Secretion
aus: Gastrointestinal Physiology Vol. 4, Ed.: E.D. Jacobson, L.L. Shanbour, Butterworths University Park Press, London/ Baltimore, 1974, 227-264

41. KONTUREK, S.J., TASLER, J., CIESZKOWSKI, M., DOBRZANSKA, M., WÜNSCH, E.: Stimulation Of Gastrin Release And Gastric Secretion By Amino Acids Bathing Pyloric Gland Area
Am. J. of Physiology 233, 1977, E 170-E 174

42. KOWALEWSKI, K., PACHKOWSKI, T., SECORD, D.C.: Mucinous Secretion From Canine Heidenhain Pouch After Stimulation With Food, Pentagastrin and Histamine
Eur. Surg. Res. 8, 1976, 536-544

43. LANDOR, J.H., IPAPO, V.S.: Gastric Secretory Effect Of Amino Acids Given Enterally And Parenterally In Dogs
Gastroenterology 73, 1977, 781-784

44. LINDENSCHMIDT, TH.-O., BRAMSTEDT, F.: Morphologische und physiologisch-chemische Gesichtspunkte zur Erreichung einer optimalen Proteolyse nach Magenoperation
Die Medizinische Welt 47, 1954, 1566-1571

45. MAGEE, D.F.: Pepsin
Med. Clin. of North Am. 58, 1974, 1277-1287

46. MAJUMDAR, A.P.N., GOLTERMANN, N.: Effects Of Fasting And Pentagastrin On Protein Synthesis By Isolated Gastric Mucosal Ribosomes In A Cell-Free System
Gastroenterology 73, 1977, 1060-1064

47. MAIWALD, L., KITSCHENBERG, B.: Verdaulichkeit von Nahrungseiweiß verschiedener Herkunft durch menschlichen Magensaft
Zeitschrift für Ernährungswissenschaft 13, 1974, 145-157

48. MAIWALD, L., RIES, W., TURNER, F.: Beziehungen zwischen Proteolyse und neurovegetativer Steuerung der Magenfunktion

Verhandlungen der Dtsch. Gesellschaft für Innere Medizin, 81, 1975, 1241-1244

49. MAIWALD, L.: Gastrale Maldigestion
Zeitschrift für Gastroenterologie 13, 1975, 166-170

50. MELZER, H., WEBER, D., WOTZKA, R.: Experimentelle Stimulation der Magensekretion durch Aminosäuren
Arzneim. Forsch. 21, 1971, 107-110

51. MERTEN, R., RATZER, H., KLEFFNER, U.: Über die Störungen der Ferment- und Säureproduktion im Magen, ihre diagnostische Erfassung und therapeutische Beeinflußung
Dtsch. Zeitschrift f. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 10, 1950, 159-174

52. MERTEN, R.: Die Bedeutung des Magenkathepsins bei Verdauungsstörungen
S. Karger Verlag, Basel/New York, 1952, 1-72

53. OSTERBERG, A.E., VANZANT, F.R., ALVAREZ, W.C., RIVERS, A.B.: Studies Of Pepsin In Human Gastric Juice
Am. J. of Digestive Diseases and Nutriation 3, 1936, 35-41

54. OTTENJANN, R.: Moderne Methoden zur Bestimmung der Magensekretion
Med. Klin. 62, 1967, 489-492

55. PEARSE, A.G.E., POLAK, J.M., BLOOM, S.R.: The Newer Gut Hormones
Gastroenterology 72, 1977, 746-761

56. PIPER, D.W.: The Estimation Of Peptic Activity In Gastric Juice Using Radioiodinated Serum Albumin As Substrate
Gastroenterology 38, 1960, 616-621

57. PIPER, D.W., STIEL, M.C., BUILDER, J.E.: The Electrophoretic Pattern Of Normal Human Gastric Juice And Of The Gastric Juice Of Patients With

Gastric Ulcer And Gastric Cancer
Gut 4, 1963, 236-242

58. PIPER, D.W.: Organic Constituents In Human Gastric Juice With Special Reference To The Secretory Abnormalities In Gastric Carcinoma
Progress in Gastroenterology Vol. I, 1968, 157-185

59. RAUSCH, F.: Die Wirkung von Aminosäuregemischen auf die Tätigkeit der Magenschleimhaut
Ärztl. Forsch. 2, 1948, 123-129

60. REIGEL, D.H., LARSON, S.J., SANCES, A., HOFFMAN, N.E., SWITALA, K.J.: A Gastric Acid Inhibitor Of Cerebral Origin
Surg. 70, 1971, 161-168

61. RICHTERICH, R.: Gesamt - Eiweiß: Methode von Folin-Ciocalteu
in: Klin. Chemie, S. Karger Verlag, Basel/München, 1968, 243-244

62. RICHTERICH, R.: Gesamt - Protein: Biuret Methode
in: Klin. Chemie, 3. erweiterte Auflage, S. Karger Verlag, Basel/München, 1971, 305-309

63. RIVILIS, J.: Immunosympathectomy And Gastric Secretion
Arch. of Surg. 107, 1973, 618-621

64. RODEWYK, L., SURMANN, TH.: Über die therapeutische Beeinflussung der Magensekretion durch Aminosäuren
Dtsch. Med. Wschr. 88, 1963, 1689-1694

65. SCAWEN, M., ALLEN, A.: The Action Of Proteolytic Enzymes On The Glycoprotein From Pig Gastric Mucus
Biochem. J. 163, 1977, 363-368

66. SCHREIBER, W.: Krill - Rohstoff für neue Nahrungsmittel
Gordian 78, 1978, 101-104

67. SKOPEK, P.H.C.: Veränderlichkeit der gastralen Proteolyse. Abhängigkeit von Säuregrad und Zeit
Diss. Würzburg, 1973

68. SNOOK, J.T.: Protein Digestion
World Review Of Nutrition And Dietetics 18, 1973, 121-176

69. SPRINGER, G.F.: Zur Frage der Wirkung des Kathepsins und Pepsins des menschlichen Magensaftes auf feste Substrate
Biochem. Zeitschrift 321, 1950, 107-141

70. STRUNZ, U.T., WALSH, J.H., GROSSMANN, M.I.: Stimulation Of Gastrin Release In Dogs By Individual Amino Acids
Proc. of the Soc. f. Exp. Biol. and Med. 157, 1978, 440-441

71. TAGAWA, J.: Über die magensekretionserregende Wirkung der salzsauren Aminosäuren
I. Experimente am Menschen
Biochem. Zeitschrift 243, 1931, 330-343
III. Experimente am Menschen bei duodenaler Einführung
Biochem. Zeitschrift 243, 1931, 355-368

72. TANG, J., WOLF, S.: Proteolytic Enzymes Of The Gastric Juice
Progress in Gastroenterology 1, 1968, 186-193

73. TAYLOR, W.H.: Proteinases Of The Stomach In Health And Disease
Physiological Reviews 42, 1962, 519-553

74. TAYLOR, W.H.: Biochemistry Of Pepsin

aus: Handbook of Physiology Vol. 5, 1968, 2567-2587

75. WADE, A.J.: Pepsin Exposes Stimulant Aminoacids Lancet 17, 1976, 859-860

76. WALDRON-EDWARD, D.: Der Magenschleim Leber - Magen - Darm 2, 1972, 267-274

77. WALSH, J.H., RICHARDSON, CH.T., FORDTRAN, J.S.: PH Dependence Of Acid Secretion And Gastrin Release In Normal And Ulcer Subjects The J. of Clin. Investigation 55, 1975, 462-468

78. WELBOURN, R.B., PEARSE, A.G.E., POLAK, J.M., BLOOM, S.R., JOFFE, S.N.: The APUD Cells Of The Alimentary Tract In Health And Disease Med. Clin. of North Am. 58, 1974, 1359-1374

79. WINCKLER, J.: Biogene Amine in Polypeptidhormon-bildenden Zellen Klin. Wschr. 54, 1976, 49-58

80. WILLSTÄTTER, R., BAMANN, E.: Über die Proteasen der Magenschleimhaut Hoppe - Seylers Z. 180, 1929, 127

81. WOODWARD, E.R., LYON, E.S., LANDOR, J., DRAGSTEDT, L.R.: The Physiology Of The Gastric Antrum Gastroenterology 27, 1954, 766-785

82. WRIGHT, L.F., HIRSCHOWITZ, B.I.: Gastric Acid Secretion Am. J. of Digestive Diseases 21, 1976, 409-418

Herrn Prof. Dr. med. H. A. Kühn möchte ich für die Übernahme des Korreferates und die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit an der Medizinischen Klinik danken.

Herrn Prof. Dr. med. L. Maiwald bin ich für die Stellung des Themas der Doktorarbeit und für seine freundliche Anleitung und Betreuung bei der Durchführung zu besonderem Dank verpflichtet.

Frau H. Nowottny danke ich für die hilfreiche Unterstützung bei der Literatursuche.

Lebenslauf

Ich, Ursula Maria Paulina Ritzau, wurde am 11. 2. 1954 als älteste von insgesamt drei Töchtern des Monteurs Herbert Ritzau und der Hausfrau Ingeborg Ritzau, geb. Bockisch, in Kitzingen am Main geboren.

Im September 1960 wurde ich in die Volksschule Kitzingen eingeschult. 1964 wechselte ich in die Städtische Realschule Kitzingen über und nach deren Auflösung im Jahre 1969 in das Armin - Knab - Gymnasium Kitzingen, in welchem ich mich für den neusprachlichen Zweig entschied. 1973 beendete ich meine Schulausbildung mit dem Abitur.

Im Anschluß daran studierte ich ein Semester lang Mathematik und Chemie, bevor ich im Sommersemester 1974 mein Medizinstudium begann. Nach sechsjähriger Studiumsdauer legte ich am 23. 4. 1980 mit Erfolg die Ärztliche Prüfung ab.

Mein Berufsziel ist Fachärztin für Augenheilkunde.

Ursula Ritzau